08/33998

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda
CSA047465

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

EXPEDIENTE No. 08-33998

TULO TERAPIA DE COMBINACIUON DE OXAZOLIDINONAS SUSTITUIDAS PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE ALTERACIONES DEL FLUJO SANGUINEO CEREBRAL.

ASIFICACIÓN INTERNACIONAL A 61 K 31/538 ; 31/4439

LICITANTE BAYER HEALTHCARE AG

MICILIO LEVERKUSEN, ALEMANIA

DERADO JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

TÁ, D. C.,

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-033998- -00000-0000
Fecha: 2008-04-04 15:44:31 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 443

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) **SOLICITUD DE:**

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

[X] Capitulo I [ ] Capitulo II

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: BAYER HEALTHCARE AG

Dirección: 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA

Nacionalidad o domicilio: LEVERKUSEN, ALEMANIA

Lugar de Constitución:

Teléfono: **Fax:**

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. [ ] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual: _____

Número:

(3) **PRESENTANTE APODERADO**

Nombre: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

Dirección: Avda. Carrera 24 No. 37-31 Of. 202
BOGOTA D.C., COLOMBIA

Teléfono: 2444096 **Fax:** 2442496

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. [X] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cuál

Número: 19.270.955 **T.P.** 43.308 C.S.J.
BOGOTA

(4) **INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: VER HOJA ANEXA

Dirección:

Nacionalidad o Domicilio:

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/009204 Fecha 22 –09 – 06

Publicacion Internacional No. WO2007/039134 A1 Fecha: 12–04 – 07

(6) **Titulo (54)**

TERAPIA DE COMBINACIÓN DE OXAZOLIDINONAS SUSTITUIDAS PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE ALTERACIONES DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL

(7) **Clasificación internacional (51)** _____

(8) **Prioridad**

SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
DE	04/10/2005	102005047558.2

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

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

INVENTORES

1) **PERZBORN, Elizabeth**
Am Tescher Busch 13,
42327 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemán

4) **KRAHN, Thomas**
Wiesner Strasse 29,
58135 Hagen, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemán

4

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

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

Date of mailing *(day/month/year)* 19 December 2006 (19.12.2006)	
Applicant's or agent's file reference BHC051119-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2006/009204	International filing date *(day/month/year)* 22 September 2006 (22.09.2006)
International publication date *(day/month/year)* **Not yet published**	Priority date *(day/month/year)* 04 October 2005 (04.10.2005)
Applicant BAYER HEALTHCARE AG et al	

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

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

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

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
04 October 2005 (04.10.2005)	10 2005 047 558.2	DE	09 October 2006 (09.10.2006)

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

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Ellen Moyse
Facsimile No. +41 22 338 89 75
Telephone No. +41 22 338 91 54

Document made availabl under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP2006/009204

International filing date: 22 September 2006 (22.09.2006)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE
Number: 10 2005 047 558.2
Filing date: 04 October 2005 (04.10.2005)

Date of receipt at the International Bureau: 09 October 2006 (09.10.2006)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)

World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Prioritätsbescheinigung
DE 10 2005 047 558.2
über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:	10 2005 047 558.2
Anmeldetag:	04. Oktober 2005
Anmelder/Inhaber:	Bayer HealthCare AG, 51373 Leverkusen/DE
Bezeichnung:	Kombinationstherapie substituierter Oxazolidinone zur Prophylaxe und Behandlung von cerebralen Durchblutungsstörungen
IPC:	A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 3. August 2006
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Stark

A 9161
03/00
EDV-L

Kombinationstherapie substituierter Oxazolidinone zur Prophylaxe und Behandlung von cerebralen Durchblutungsstörungen

Die vorliegende Erfindung betrifft Kombinationen von A) Oxazolidinonen der Formel (I) mit B) Antiarrhytmika, Verfahren zur Herstellung dieser Kombinationen, ihre Verwendung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen und/oder Komplikationen.

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

Das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen, insbesondere Vorhofflimmern, ist deutlich erhöht. Kardiogene Thromboembolien sind häufige Ursache von Durchblutungsstörungen, insbesondere der ischämischen Hirninfarkte. Kardiogene Thromboembolien entstehen durch Loslösung eines Gerinnungsthrombus oder seiner Teile aus dem Vorhof. Im gesunden Herzen kontrahieren linker Vorhof und Vorhofohr im Sinusrhythmus aktiv. Bei Vorhofflimmern finden keine geordneten Kontraktionen mehr statt, der linke Vorhof und das Vorhofsohr vergrößern sich, es kommt zur relativen Blutstase. Diese Bedingungen begünstigen die Bildung atrialer Thromben, die ganz oder als Fragmente über die großen Gefäße in lebenswichtige Organe einwandern können und zum Hirninfarkt oder systemischen thromboembolischen Komplikationen führen.

Zur Verhinderung oder Terminierung tachykarder Herzrhythmusstörungen werden Antiarrhythmika eingesetzt. Für Antiarrhythmika ist eine nach Vaughan Williams betitelte Unterteilung in vier Wirkungsklassen gebräuchlich (Vaughan Williams EM. Classification of antiarrhythmic drugs. In: Cardiac Arrhythmias. Sandoe E, Flensted-Jensen E, Olesen HK (eds). Södertälje: Astra 1970: 449-69): Klasse I, II, III und IV Antiarrhythmika.

Zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen bei Vorhofflimmern ist die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten (klassische orale Antikoagulantien) ein allgemein akzeptierter Therapiestandard. Vitamin-K-Antagonisten haben aber ein geringes therapeutisches Fenster und sind in ihrer Anwendung erheblich eingeengt. Die gerinnungshemmende Wirkung der Vitamin-K-Antagonisten beruht darauf, dass zahlreiche Gerinnungsfaktoren (FII, VII, IX, X, Protein C und Protein S) nur als unvollständige inaktive Vorstufen gebildet werden. Vor allem bedingt durch die breite Wirkung auf das Gerinnungsystem, gehören zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen der Vitamin-K-Antagonisten schwere lebensbedrohende Blutungen, wie Blutungen aus den ableitenden Harnwegen, im Magen-Darm-Trakt, intracranielle Blutungen. Die pharmako-

kinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der Vitamin-K-Antagonisten bedingen starke inter- und intraindividuelle Schwankungen der Gerinnungshemmung. Zur Vermeidung gefährlicher Blutungen einerseits und zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden antithrombotischen Wirkung andererseits, müssen Vitamin-K-Antagonisten anhand eines engmaschigen, kontinuierlichen Gerinnungs-Monitoring (INR-Bestimmung) daher individuell dosiert werden.

Oxazolidinone der Formel (I) sind selektive Faktor Xa Inhibitoren und hemmen spezifisch nur Fxa (siehe hierzu WO 01/47919, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist). Eine antithrombotische Wirkung von Faktor Xa-Inhibitoren konnte in zahlreichen Tiermodellen nachgewiesen werden (vgl. U. Sinha, P. Ku, J. Malinowski, B. Yan Zhu, RM. Scarborough, C K. Marlowe, PW. Wong, P. Hua Lin, SJ. Hollenbach, Antithrombotic and hemostatic capacity of factor Xa versus thrombin inhibitors in models of venous and arteriovenous thrombosis, European Journal of Pharmacology **2000**, 395, 51-59; A. Betz, Recent advances in Factor Xa inhibitors, Expert Opin. Ther. Patents **2001**, 11, 1007; K. Tsong Tan, A. Makin, G. YH Lip, Factor X inhibitors, Exp. Opin. Investig. Drugs **2003**, 12, 799; J. Ruef, HA. Katus, New antithrombotic drugs on the horizon, Expert Opin. Investig. Drugs **2003**, 12, 781; MM. Samama, Synthetic direct and indirect factor Xa inhibitors, Thrombosis Research **2002**, 106, V267; ML. Quan, JM. Smallheer, The race to an orally active Factor Xa inhibitor, Recent advances, J. Current Opinion in Drug Discovery& Development **2004**, 7, 460-469) sowie in klinischen Studien an Patienten (The Ephesus Study, Blood **2000**, 96, 490a; The Penthifra Study, Blood **2000**, 96, 490a; The Pentamaks Study, Blood **2000**, 96, 490a-491a; The Pentathlon 2000 Study, Blood **2000**, 96, 491a). Faktor Xa-Inhibitoren können deshalb bevorzugt eingesetzt werden in Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen. Selektive FXa-Inhibitoren zeigen ein breites therapeutisches Fenster. In zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass FXa Inhibitoren in Thrombosemodellen eine antithrombotische Wirkung zeigen ohne, oder nur geringfügig, verlängernd auf Blutungszeiten zu wirken (vgl. RJ Leadly, Coagulationfactor Xa inhibition: biological background and rationale, Curr Top Med Chem **2001**; 1, 151-159). Eine individuelle Dosierung bei Antikoagulation mit selektiven FXa Inhibitoren ist daher nicht notwendig.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass Kombinationen von Oxazolidinonen der Formel (I) mit antiarrhythmisch wirksamen Substanzen verbesserte antithrombotische Eigenschaften besitzen und für die Schlaganfallvorbeugung bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen geeignet sind.

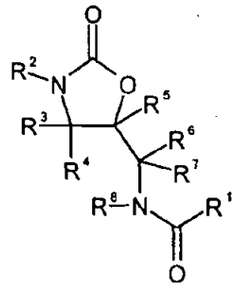
Gegenstand der Erfindung sind daher Kombinationen von

A) Oxazolidinonen der Formel (I) mit

B) Antiarrhytmika.

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.

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



(I),

in welcher:

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

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

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I),

worin

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_8)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann; (C_3-C_7)-Cycloalkyl; (C_1-C_8)-Alkoxy; Imidazolinyl; -C(=NH)NH_2; Carbamoyl; und Mono- und Di-(C_1-C_4)-alkyl-aminocarbonyl,

R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest „A" für (C_6-C_{14})-Aryl, vorzugsweise für (C_6-C_{10})-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest „B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 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, SO_2, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M" für –NH-, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -O-, -NH-CH_2-, -CH_2-NH-, -OCH_2-, -CH_2O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- , -SO_2- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A", „B" und „D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C_1-C_6)-Alkanoyl; (C_3-C_7)-Cycloalkanoyl; (C_6-C_{14})-Arylcarbonyl; (C_5-C_{10})-Heteroarylcarbonyl; (C_1-C_6)-Alkanoyloxymethyloxy; (C_1-C_4)-Hydroxyalkylcarbonyl; $-COOR^{27}$; $-SO_2R^{27}$; $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; $-OR^{30}$; $-NR^{30}R^{31}$, (C_1-C_6)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; $-OR^{27}$; $-NR^{28}R^{29}$; $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ und $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R^{27}, R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_1-C_4)-Alkanoyl, Carbamoyl, Trifluormethyl, Phenyl oder Pyridyl bedeuten,

und/oder

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

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl, (C_1-C_4)-Hydroxyalkyl, (C_1-C_4)-Aminoalkyl, Di-(C_1-C_4)-alkylamino-(C_1-C_4)-alkyl, $-CH_2C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$ oder $-COR^{33}$ bedeuten,

wobei

R^{33} (C_1-C_6)-Alkoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-Aminoalkyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkanoyl-(C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, (C_1-C_8)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Acetyl substituiert sein kann, (C_6-C_{14})-Aryl, (C_5-C_{10})-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 (C_1-C_6)-Alkyl stehen

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

worin

R^1 für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, Amino, Aminomethyl oder (C_1-C_8)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C_1-C_8)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,

R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest „A" für (C_6-C_{14})-Aryl, vorzugsweise für (C_6-C_{10})-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest „B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 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, SO_2, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M" für –NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, -O-, $-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A", „B" und „D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C_1-C_6)-Alkanoyl; (C_3-C_7)-Cycloalkanoyl; (C_6-C_{14})-Arylcarbonyl; (C_5-C_{10})-Heteroarylcarbonyl; (C_1-C_6)-Alkanoyloxymethyloxy; $-COOR^{27}$; $-SO_2R^{27}$; $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; $-OR^{30}$; $-NR^{30}R^{31}$, (C_1-C_6)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; $-OR^{27}$; $-NR^{28}R^{29}$; $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ und $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R^{27}, R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeuten,

und/oder

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

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl, (C_1-C_4)-Hydroxyalkyl, (C_1-C_4)-Aminoalkyl, Di-(C_1-C_4)-alkylamino-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-Alkanoyl, (C_6-C_{14})-Arylcarbonyl, (C_5-C_{10})-Heteroarylcarbonyl, (C_1-C_4)-Alkylaminocarbonyl oder $-CH_2C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$ bedeuten,

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 ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

worin

R^1 für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder (C_1-C_8)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C_1-C_8)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,

R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest „A" für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

der Rest „B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 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 bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO_2, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M" für –NH-, -O-, -NH-CH_2-, -CH_2-NH-, -OCH_2-, -CH_2O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A", „B" und „D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C_1-C_3)-Alkanoyl; (C_6-C_{10})-Arylcarbonyl; (C_5-C_6)-Heteroarylcarbonyl; (C_1-C_3)-Alkanoyloxymethyloxy; -$C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; -$CONR^{28}R^{29}$; -$SO_2NR^{28}R^{29}$; -OH; -$NR^{30}R^{31}$; (C_1-C_4)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei (C_1-C_4)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH_3; -$NR^{28}R^{29}$; -$CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ und -$C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R^{27}, R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

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

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl, (C_1-C_4)-Hydroxyalkyl, (C_1-C_4)-Aminoalkyl, Di-(C_1-C_4)-alkylamino-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_3)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten,

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 ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

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 Trifluormethyl,

R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest „A" für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

der Rest „B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 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, SO_2 und O; oder bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO_2 und O enthält;

der Rest „M" für –NH-, -O-, -NH-CH_2-, -CH_2-NH-, -OCH_2-, -CH_2O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A", „B" und „D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C_1-C_3)-Alkanoyl; (C_6-C_{10})-Arylcarbonyl; (C_5-C_6)-Heteroarylcarbonyl; (C_1-C_3)-Alkanoyloxymethyloxy; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; -OH; $-NR^{30}R^{31}$; (C_1-C_4)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei (C_1-C_4)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; $-OCH_3$; $-NR^{28}R^{29}$; $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ und $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R^{27}, R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

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

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl, (C_1-C_4)-Hydroxyalkyl, (C_1-C_4)-Aminoalkyl, Di-(C_1-C_4)-alkylamino-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_3)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten,

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_4)-Alkyl stehen

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

worin

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:

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 Carbonylgruppe besitzt und

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

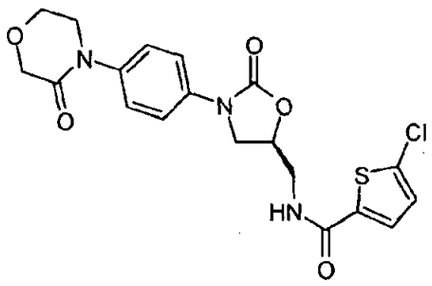
wobei

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

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ebenfalls ganz besonders bevorzugt ist hierbei die Verbindung mit der folgenden Formel



sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Oxazolidinone wurden ursprünglich im wesentlichen nur als Antibiotika, vereinzelt auch als MAO-Hemmer und Fibrinogen-Antagonisten beschrieben (Übersicht: Riedl, B., Endermann, R.,

Exp. Opin. Ther. Patents **1999**, *9* (5), 625), wobei für die antibakterielle Wirkung eine kleine 5-[Acyl-aminomethyl]-gruppe (bevorzugt 5-[Acetyl-aminomethyl]) essentiell zu sein scheint.

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

Darüber hinaus sind benzamidinhaltige Oxazolidinone als synthetische Zwischenstufen bei der Synthese von Faktor Xa-Inhibitoren bzw. Fibrinogenantagonisten bekannt (WO 99/31092, EP 0 623 615).

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

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

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

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

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluor-

essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

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

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

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

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

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

$(C_1$-$C_8)$-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. $(C_1$-$C_6)$-Alkyl und $(C_1$-$C_4)$-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, dass $(C_1$-$C_4)$-Alkyl bevorzugt ist.

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

$(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder

Cycloheptyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cycloalkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C_3-C_5)-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

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

(C_2-C_5)-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.

(C_1-C_8)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy, n-Hexoxy, n-Heptoxy und n-Oktoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C_1-C_6)-Alkoxy und (C_1-C_4)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C_1-C_4)-Alkoxy bevorzugt ist.

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

Mono- oder Di-(C_1-C_4)-Alkylaminocarbonyl steht für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino und *N*-t-Butyl-*N*-methylamino.

(C_1-C_6)-Alkanoyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl, n-Hexanoyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C_1-C_5)-Alkanoyl, (C_1-C_4)-Alkanoyl und (C_1-C_3)-Alkanoyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C_1-C_3)-Alkanoyl bevorzugt ist.

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

$(C_3$-$C_7)$-Cycloalkanoyl steht für einen wie zuvor definierten Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist.

$(C_1$-$C_6)$-Alkanoyloxymethyloxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkanoyloxymethyloxy-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Acetoxymethyloxy, Propionoxymethyloxy, n-Butyroxymethyloxy, i-Butyroxymethyloxy, Pivaloyloxymethyloxy, n-Hexanoyloxymethyloxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoyloxymethyloxy-Gruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. $(C_1$-$C_3)$-Alkanoyloxymethyloxy ab. Im allgemeinen gilt, dass $(C_1$-$C_3)$-Alkanoyloxymethyloxy bevorzugt ist.

$(C_6$-$C_{14})$-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl, Naphthyl, Phenanthrenyl und Anthracenyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Arylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. $(C_6$-$C_{10})$-Aryl ab. Im allgemeinen gilt, dass $(C_6$-$C_{10})$-Aryl bevorzugt ist.

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

$(C_5$-$C_{10})$-Heteroaryl oder ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, O, N und/oder NO (N-Oxid) steht für einen mono- oder bicyclischen Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Isoxazolyl, Indolizinyl, Indolyl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heterocyclen mit geringerer Ringgröße wie z.B. 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen ab. Im allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen wie z.B. Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl bevorzugt sind.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. $(C_5$-$C_{10})$-Heteroarylcarbonyl.

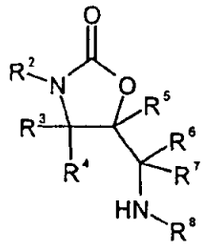
Ein 3- bis 9-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter, mono- oder bicyclischer, gegebenenfalls benzokondensierter Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, SO, SO_2, N, NO (N-Oxid) und/oder O steht für einen Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen 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.

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

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

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

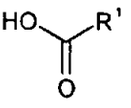


(II),

in welcher

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

mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)



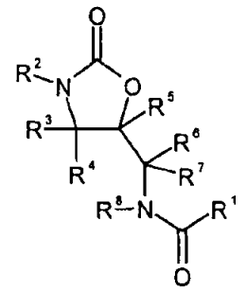
(III),

in welcher

der Rest R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

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

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



(I),

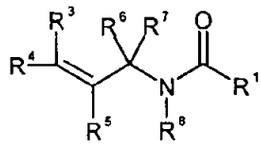
in welcher

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

umsetzt,

oder aber gemäß einer Verfahrensalternative

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

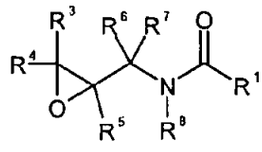


(IV),

in welcher

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

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



(V),

in welcher

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

überführt,

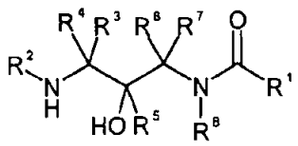
und durch Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators mit einem Amin der allgemeinen Formel (VI)

$$R^2 - NH_2 \qquad (VI),$$

in welcher

der Rest R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

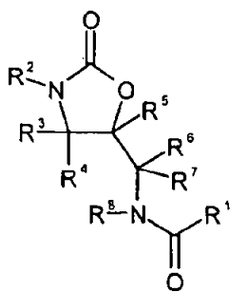

(VII),

in welcher

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

herstellt und

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


(I)

in welcher

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

cyclisiert,

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

und/oder

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

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

und/oder

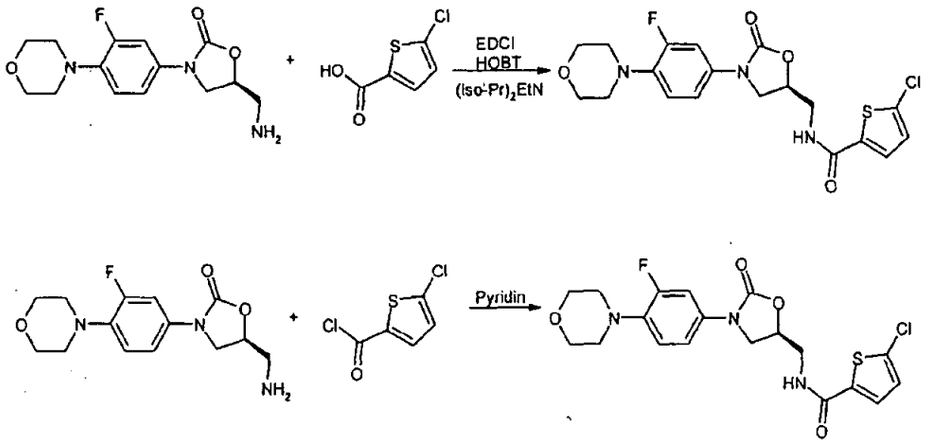
wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung einen Anilin- oder Benzylaminrest im Molekül aufweist, eine Umsetzung dieser Aminogruppe mit verschiedenen Reagenzien wie Carbonsäuren, Carbonsäureanhydriden,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

und/oder

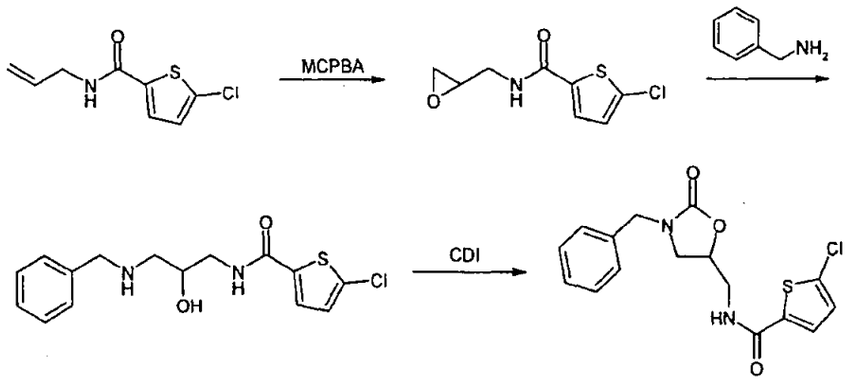
wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung einen Phenylring im Molekül aufweist, eine Reaktion mit Chlorsulfonsäure und anschließende Umsetzung mit Aminen zu den entsprechenden Sulfonamiden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

Die Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

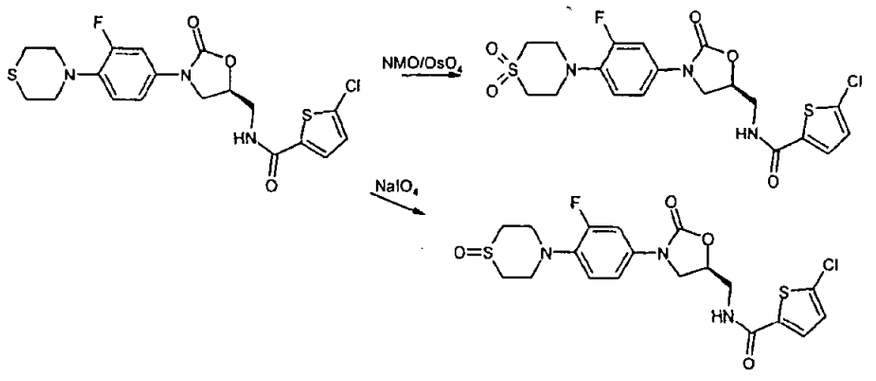
[A]



[B]



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



Als Lösemittel für die zuvor beschriebenen Verfahren eignen sich hierbei organische Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, 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 • H_2O und dergleichen.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Diisopropylamin, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin oder Pyridin.

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

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

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

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

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

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

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

Die gegebenenfalls durchgeführte Amidinierung erfolgt unter üblichen Bedingungen. Für weitere Einzelheiten kann auf die Beispiele 31 bis 35 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 die benötigten 5-(Aminomethyl)-2-oxooxazolidine, vgl. WO 98/01446; WO 93/23384; WO 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.

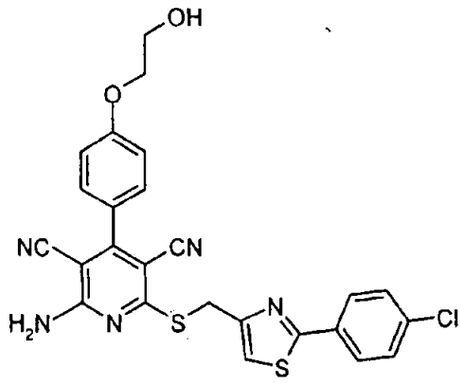
Eine bevorzugte Verbindung A) der Formel (I) für den Einsatz in Kombinationen ist 5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid, die Verbindung aus Beispiel 44.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen sind insbesondere zur Verhinderung oder Behandlung von kardiogenen Thromboembolien und Vorbeugung, Reduktion oder Terminierung von Arrhythmien geeignet.

Geeignete Antiarrhythmika der erfindungsgemäßen Kombination umfassen beispielsweise sind Antiarrhythmika der Klasse I, II, III und IV. Als geeigneter Kombinationswirkstoff der Antiarrhythmika mit Klasse I-Wirkung sei beispielhaft genannt: Propafenon. Als geeignete Kombinationswirkstoffe der Antiarrhythmika mit Klasse II-Wirkung seien beispielhaft genannt: ß-Adrenorezeptor Antagonisten wie Atenolol, Timolol, Metoprolol, Acebutolol, Propranolol, Oxprenolol, Bupranolol, Carteolol, Celiprolol, Mepindolol, Nadolol, Penbutolol, Pindolol. Als geeignete Kombinationswirkstoffe der Antiarrhythmika mit Klasse III-Wirkung seien beispielhaft genannt: Sotalol, Amiodaron, Dofetelid, Azimilid, Ibutalid. Als geeignete Kombinationswirkstoffe der Antiarrhythmika mit Klasse IV-Wirkung seien beispielhaft genannt: Calzium-Kanalblocker wie Verapamil, Gallopamil, Diltiazem.

Darüber hinaus sind geeignete Kombinationswirkstoffe B) antiarrhythmisch wirksame Substanzen, die nicht dieser Klassifizierung entsprechen, insbesondere Adenosin A1 Agonisten, beispielsweise

die Adenosin analogen A1 Agonisten wie Tecadenoson und Selodenoson (Trial to Evaluate the Management of Paroxysmal Supraventricular Tachycardia During an Electrophysiology Study With Tecadenoson, K. A. Ellenbogen et al. for the TEMPEST Study Group, Circulation **2005**, *111*, 3202-3208; L. Yan et al., Adenosine receptor agonists: from basic medicinal chemistry to clinical development, Expert Opinion on Emerging Drugs, November **2003**, Vol. 8, No. 2, Pages 537-576). Besonders bevorzugt sind die oral verfügbaren nicht Adenosin analogen Substanzen, die beschrieben sind in WO 02/25210, WO 02/070520, WO 02/070484, WO 02/070485, WO 02/079196, WO 02/079195, WO 03/008384 und WO 03/053441, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist. Ganz besonders bevorzugt ist 2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-3,5-pyridindicarbonitril (WO 03/053441, Beispiel 6) der Formel

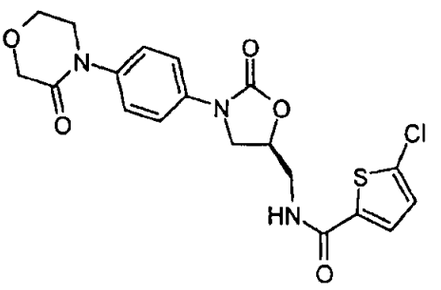


und ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

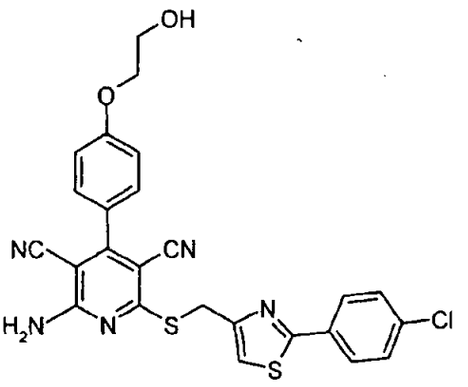
In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält die Kombination

A) die Verbindung 5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid der Formel



oder eines ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze und

B) die Verbindung 2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-3,5-pyridindicarbonitril der Formel



oder eines ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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.

Nierenvenenthrombosen, transitorische ischämische Attacken sowie thrombotischer und thromboembolischer Hirnschlag.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen eignen sich daher auch zur Prävention und Behandlung von kardiogenen Thromboembolien, wie beispielsweise Hirn-Ischämien, Schlaganfall und systemischen Thromboembolien und Ischämien, bei Patienten mit akuten, intermittierenden oder persistierenden Herzarrhythmien, wie beispielsweise Vorhofflimmern, und solchen, die sich einer Kardioversion unterziehen, ferner bei Patienten mit Herzklappen-Erkrankungen oder mit künstlichen Herzklappen. Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Kombinationen zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) geeignet.

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

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

Beispiele

A Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

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.

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

Die 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

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

Die Prüfsubstanzen wurden in unterschiedlichen Konzentrationen in DMSO gelöst und für 10 Minuten mit humanem FXa (0,5 nmol/l gelöst in 50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 150 mmol/l NaCl, 0,1 % BSA (bovine serum albumine), pH = 8,3) bei 25°C inkubiert. Als Kontrolle dient reines DMSO. Anschließend wurde das chromogene Substrat (150 µmol/l Pefachrome® FXa von der Firma Pentapharm) hinzugefügt. Nach 20 Minuten Inkubationsdauer bei 25°C wurde die Extinktion bei 405 nm bestimmt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC_{50}-Werte berechnet.

a.2) Bestimmung der Selektivität

Zum Nachweis der selektiven FXa-Inhibition wurden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung anderer humaner Serinproteasen wie Thrombin, Trypsin, Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität von Thrombin (75 mU/ml), Trypsin (500 mU/ml) und Plasmin (3,2 nmol/l) wurden diese Enzyme in Tris-Puffer (100 mmol/l, 20 mmol/l $CaCl_2$, pH = 8,0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsubstanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe der entsprechenden spezifischen chromogenen Substrate (Chromozym Thrombin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin® von der Firma Boehringer Mannheim) die enzymatische Reaktion gestartet und die Extinktion nach 20 Minuten bei 405 nm bestimmt. Alle Bestimmungen wurden bei 37°C durchgeführt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollproben ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC_{50}-Werte berechnet.

a.3) Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung

Die antikoagulatorische Wirkung der Prüfsubstanzen wurde in vitro in Humanplasma bestimmt. Dazu wurde Humanblut unter Verwendung einer 0,11 molaren Natriumcitrat-Lösung als Vorlage in einem Mischungsverhältnis Natriumcitrat/Blut 1/9 abgenommen. Das Blut wurde unmittelbar nach der Abnahme gut gemischt und 10 Minuten bei ca. 2000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert. Die Prothrombinzeit (PT, Synonyme: Thromboplastinzeit, Quick-Test) wurde in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Neoplastin® von der Firma Boehringer Mannheim) bestimmt. Die Testverbindungen wurden 10 Minuten bei 37°C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe von Thromboplastin die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wurde die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdoppelung der Prothrombinzeit bewirkt.

<u>b) Bestimmung der antithrombotischen Wirkung (in vivo)</u>

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

b.2) Arterielles Thrombose-Modell (Ratte)

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

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

b.3) Venöses Thrombose-Modell (Ratte)

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

B Herstellungbeispiele

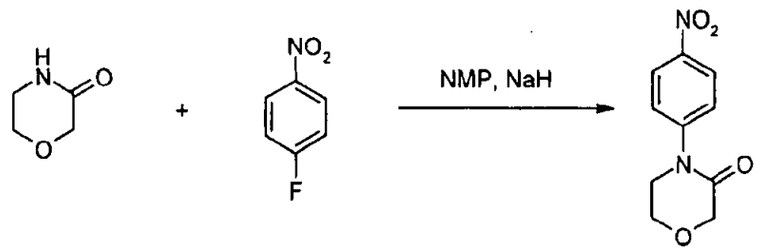
Ausgangsverbindungen

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.

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).

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



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 Raumtemperatur 282 g (2 mol) 4-Fluornitrobenzol innerhalb von 1 h zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht nachgerührt. 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.

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

MS (r.I.%) = 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

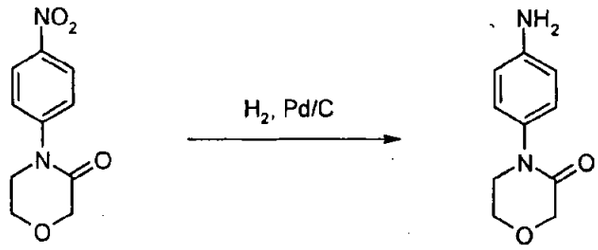
4-(N-Piperidonyl)nitrobenzol

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.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 3,67 (m, 2 H, CH_2CH_2), 3,99 (m, 2 H, CH_2CH_2), 4,27 (s, 2 H, CH_2CO), 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

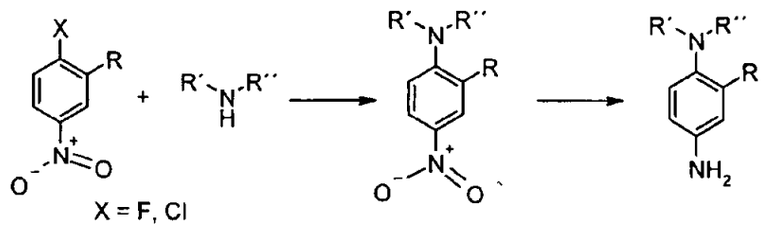
4-(N-Piperidonyl)anilin

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 gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird das Reaktionsgemisch mit Ether verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeengt. 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 (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 auf Kohle (10%) versetzt und über Nacht unter Wasserstoff Normaldruck gerührt. Dann wird filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

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 eingeengt. Der Rückstand wird mit Essigester und 2N Natronlauge extraktiv aufgearbeitet. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

III-1. Tert.-butyl-1-(4-aminophenyl)-L-prolinat

MS (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

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);

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.

III-6. [1-(4-Aminophenyl)-3-piperidinyl]methanol

MS (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.

III-8. Ethyl-1-(4-aminophenyl)-2-piperidincarboxylat

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

III-9. [1-(4-Aminophenyl)-2-pyrrolidinyl]methanol

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.79 min.

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);

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.

III-12. 3-Chloro-4-(1-pyrrolidinyl)anilin

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.78 min.

III.-13. 5-Amino-2-(4-morpholinyl)benzamid

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.

III-14. 3-Methoxy-4-(4-morpholinyl)anilin

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

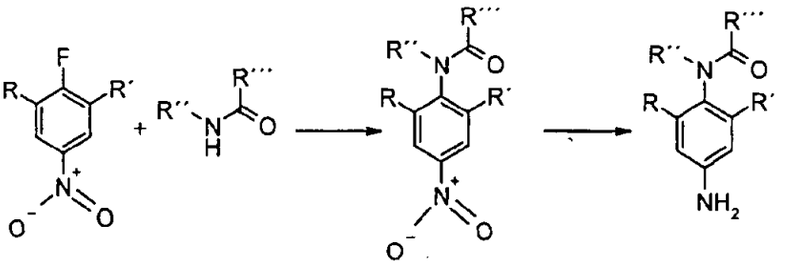
HPLC (Methode 4): rt = 0.67 min.

III-15. 1-[5-Amino-2-(4-morpholinyl)phenyl]ethanon

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

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



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 eingeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) gereinigt werden.

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

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 eingeengt. Der Rückstand wird mit Essigester und 2N Natronlauge extraktiv aufgearbeitet. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

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

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

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);

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.

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);

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);

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):

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 0 350 002):

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

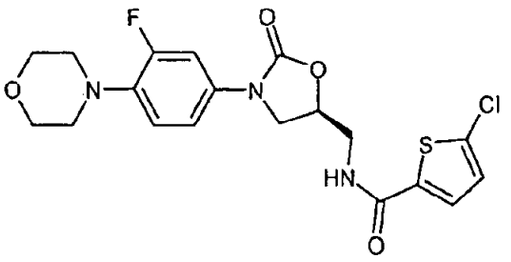
HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

Synthesebeispiele

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

Beispiel 1

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



(5S)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 673) (0.45 g, 1.52 mmol), 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.25 g, 1.52 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol Hydrat (HOBT) (0.3 g, 1.3 Äquivalente) werden in 9.9 ml DMF gelöst. Man gibt 0.31 g (1.98 mmol, 1.3 Äquivalente) N`-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.39 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.

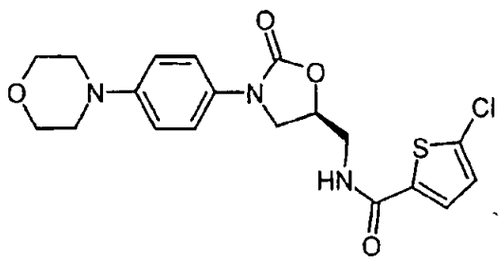
R_f (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.29 (Edukt = 0.0);

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

^{1}H-NMR (d_6-DMSO, 300 MHz) 2.95 (m, 4H), 3.6 (t, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.8 (dd, 1H), 4.12 (t, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.15-7.2 (m, 3H), 7.45 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.95 (t, 1H).

Beispiel 2

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



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

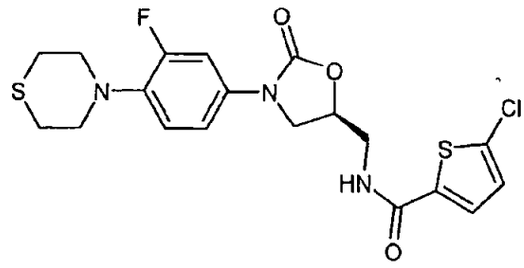
Smp.: 198°C;

IC_{50}-Wert = 43 nM;

R_f (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.24.

Beispiel 3

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



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

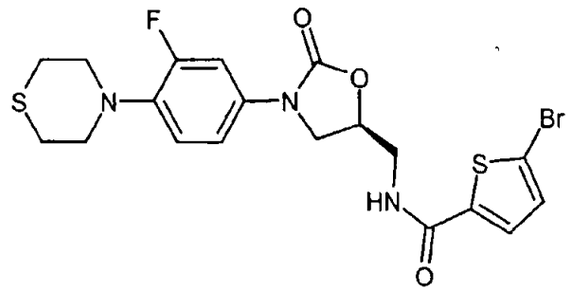
Smp.: 193°C;

Ausbeute: 82 %;

R_f (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.47 (Edukt = 0.0).

Beispiel 4

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

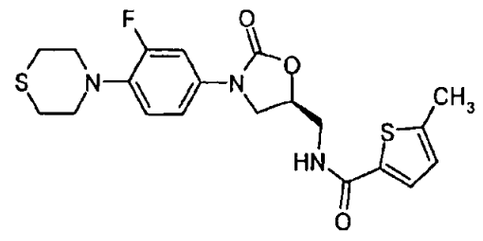


wird analog aus 5-Bromthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 200°C.

Beispiel 5

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

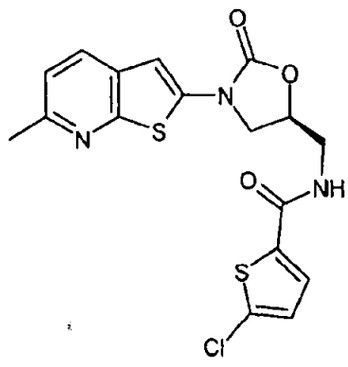


wird analog aus 5-Methylthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 167°C.

Beispiel 6

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

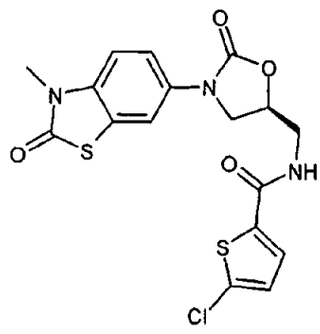


wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP 0 785 200) erhalten.

Smp.: 247°C.

Beispiel 7

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

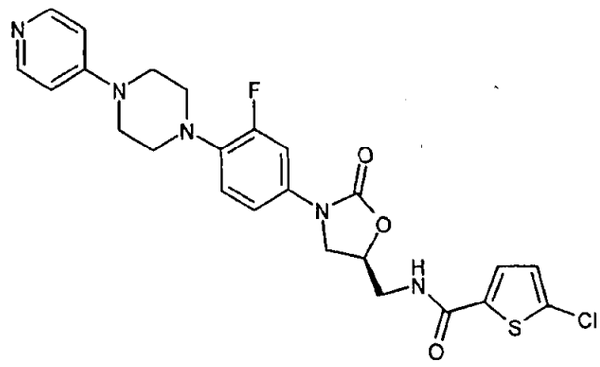


wird analog aus 6-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-on (Herstellung siehe EP 0 738 726) erhalten.

Smp.: 217°C.

Beispiel 8

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

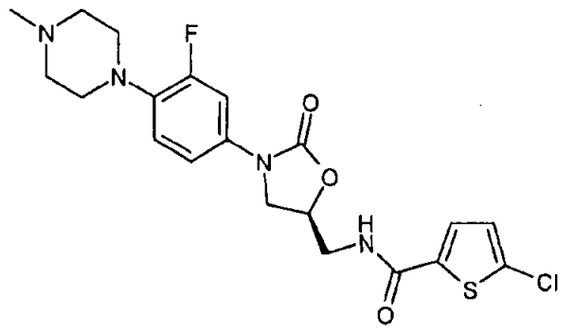


wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino] phenyl}-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung analog J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. **1998**, 41, 3727) erhalten.

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

Beispiel 9

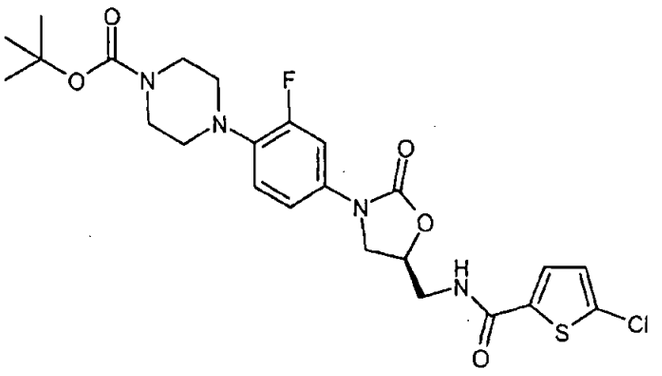
5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid



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

Beispiel 10

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



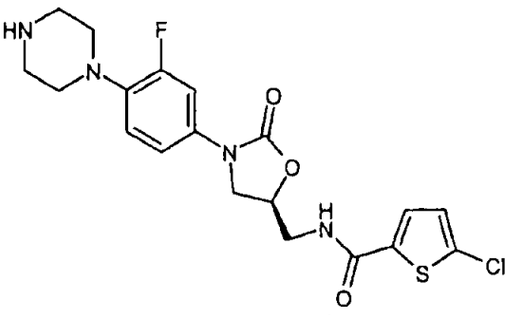
wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe bereits zitierte WO 93/23384) erhalten.

Smp.: 184°C;

R_f (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.42.

Beispiel 11

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



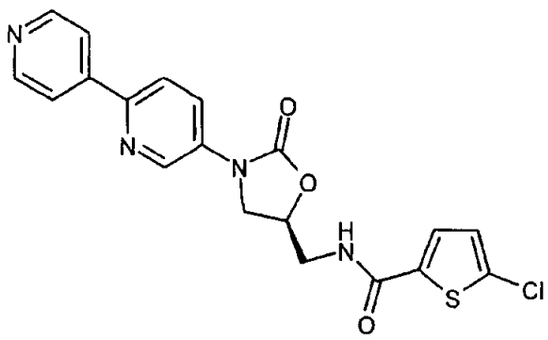
wird durch Umsetzung von Beispiel 12 mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid erhalten.

IC_{50}-Wert = 140 nM;

^{1}H-NMR [d_6-DMSO]: 3.01-3.25 (m, 8H), 3.5-3.65 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 1H), 4.05-4.2 (m, 1H), 4.75-4.9 (m, 1H), 7.05-7.25 (m, 3H), 7.5 (dd, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.4 (broad s, 1H), 9.0 (t, 1H).

Beispiel 12

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



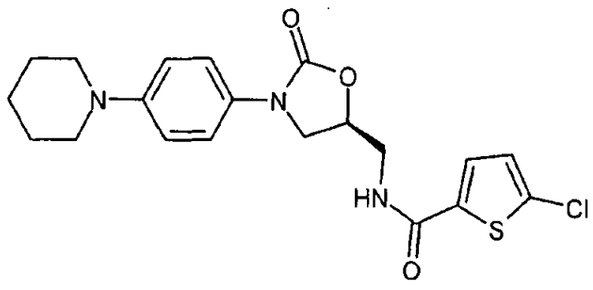
wird analog aus (5S)-5-Aminomethyl-3-(2,4`-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP 0 789 026) erhalten.

R_f (SiO_2, Essigester/Ethanol 1:2) = 0.6;

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

Beispiel 13

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



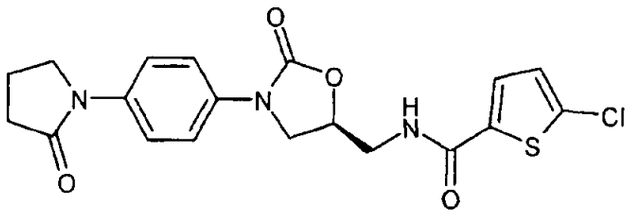
wird aus 5-(Hydroxymethyl)-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe DE 2708236) nach Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure erhalten.

R_f (SiO_2, Essigester/Toluol 1:1) = 0.31;

Smp. 205°C.

Beispiel 17

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



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

Smp.: 229°C;

R_f-Wert (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.05 (Edukt: = 0.0);

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

^{1}H-NMR (d_6-DMSO, 300 MHz): 2.05 (m,2H), 2.45 (m,2H), 3.6 (t,2H), 3.77-3.85 (m,3H), 4.15(t,1H), 4.75-4.85 (m,1H), 7.2 (d,1H), 7.5 (d,2H), 7.65 (d,2H), 7.69 (d,1H), 8.96 (t,1H).

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

4 g (22.7 mmol) 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on und 3.6 ml (28.4 mmol) N,N-Dimethylanilin werden in 107 ml Tetrahydrofuran bei -20°C langsam mit 4.27 g (25.03 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Man rührt 30 Minuten bei -20°C und lässt das Ganze anschließend auf Raumtemperatur kommen. Man gibt 0.5 l Essigester hinzu und wäscht die organische Phase mit 0.5 l gesättigter NaCl-Lösung. Man trocknet die abgetrennte organische Phase mit $MgSO_4$ und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben und abgesaugt. Man erhält 5.2 g (73.8 % d.Th.) Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbamat als helle beige Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 174°C.

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

Man lässt das Ganze über Nacht auf Raumtemperatur kommen, gibt zu dem Ansatz 200 ml Wasser und verdampft den THF-Anteil im Vakuum. Der wässrige Rückstand wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man verreibt den Rückstand mit 500 ml Diethylether und saugt die ausgefallenen Kristalle im Vakuum ab.

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

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

Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase nochmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Anschließend wird der Rückstand (1.67 g) in 70 ml Acetonitril gelöst, mit 2.62 g

(14.16 mmol) Phthalimidkalium versetzt und in einem geschlossenen Gefäß in einem Mikrowellenofen 45 Minuten lang bei 180°C gerührt.

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

Die Endstufe, das 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid, wird hergestellt, indem 0.32 g (1.16 mmol) des oben dargestellten (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-ons, 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.19 g; 1.16 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat (HOBT) (0.23 g, 1.51 mmol) in 7.6 ml DMF gelöst werden. Man gibt 0.29 g (1.51 mmol) N`-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.3 g (0.4 ml; 2.32 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur.

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

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 18

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

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

IC_{50}=40 nM;

Smp.: 216°C;

R_f-Wert (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.31 [Edukt: = 0.0].

Beispiel 19

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

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

IC_{50}=270 nM;

Smp.: 181°C;

R_f-Wert (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.25 [Edukt: = 0.0].

Beispiel 36

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

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).

IC_{50}: 1.26 µM

Beispiel 37

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

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), Cl_2-Muster;

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

IC_{50}: 33 nM

Beispiel 38

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

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).

IC_{50}: 2 µM

Beispiel 39

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

ausgehend von 4-(1-Azetidinylsulfonyl)anilin:

MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 473 ($[M+NH_4]^+$, 100), Cl-Muster;

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

IC_{50}: 0.84 µM

Beispiel 40

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

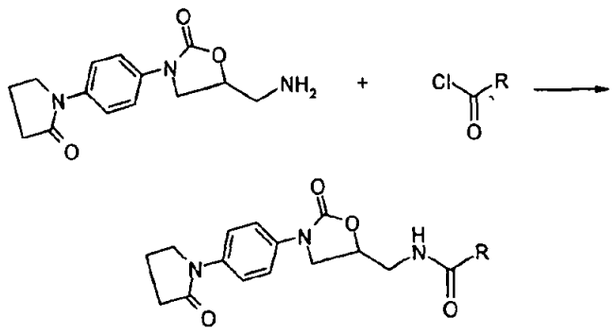
ausgehend von 4-Amino-*N*,*N*-dimethylbenzolsulfonamid (I.K.Khanna *et al. J.Med.Chem.* **1997**, *40*, 1619):

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

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

IC_{50}: 90 nM

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



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 eingeengt. Das erhaltene Produkt wird gegebenenfalls durch präparative RP-HPLC gereinigt.

Auf analoge Weise wurde hergestellt:

Beispiel 41

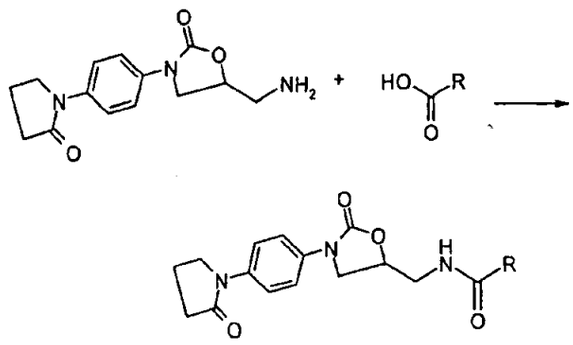
***N*-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

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

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

IC_{50}: 1.3 µM

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



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-pyrrolidinyl)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 eingeengt wird. Das erhaltene Produkt wird gegebenenfalls durch präparative RP-HPLC gereinigt.

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 42

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

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

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

IC_{50}: 0.16 µM

Beispiel 43

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

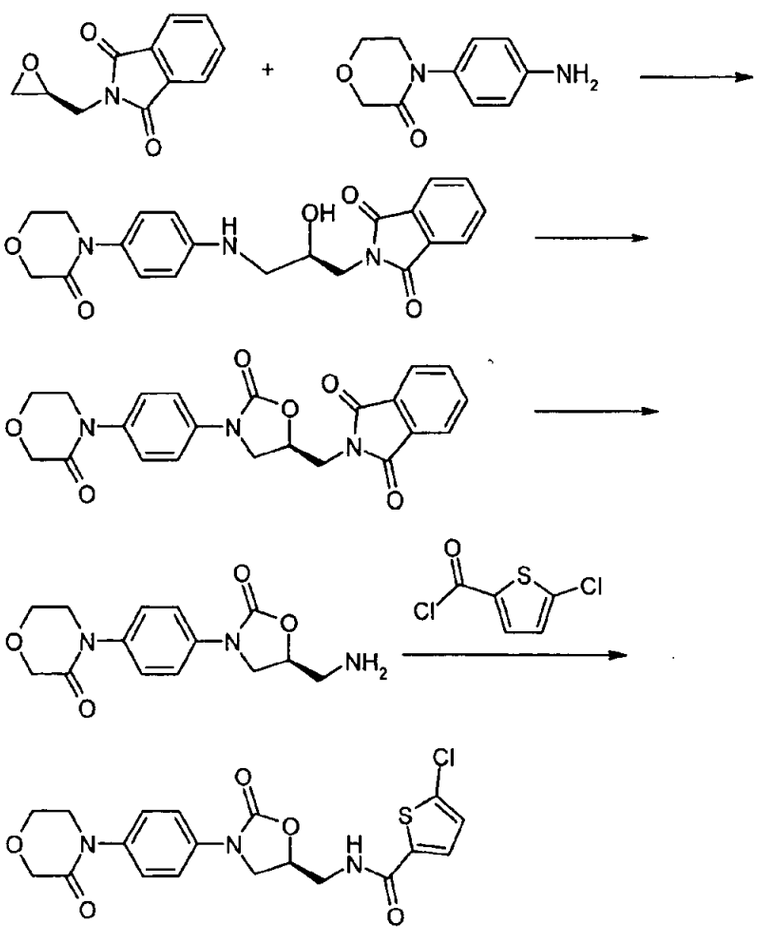
LC-MS : m/z (%) = 466 (M+H, 100);

LC-MS (Methode 5): rt (%) = 3.48 (78).

IC_{50}: 0.014 µM

Beispiel 44

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



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

Eine Suspension von 2-[(2*S*)-2-Oxiranylmethyl]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-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 eingeengt und nach Zugabe einer zweiten Portion 2-[(2*S*)-2-Oxiranylmethyl]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion (2.84 g, 14.0 mmol) in Ethanol-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);

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:

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 gerührt (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 gerührt. Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, mit Tetrahydrofuran gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt 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);

HPLC (Methode 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-thiophencarboxamid:

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 eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

Zu einer Lösung des Amins in Pyridin (90 ml) wird unter Argon bei 0°C 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid (2.29 g, 12.7 mmol) getropft. Die Eiskühlung wird entfernt und das Reaktionsgemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Wasser versetzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Gesamtausbeute: 3.92 g, 86 % der Theorie.

Smp: 232-233°C;

^{1}H NMR (DMSO-d^6, 200 MHz): 9.05-8.90 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.93-4.75 (m, 1H), 4.27-4.12 (m, 3H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.91-3.79 (dd, *J* = 6.1 Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H);

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

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

$[\alpha]^{21}_D$ = -38° (c 0.2985, DMSO); ee: 99 %.

IC_{50}: 0.7 nM

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

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 ([2M+H]$^+$, 100), 416 ([M+H]$^+$, 66);

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

IC_{50}: 4.2 nM

Beispiel 46

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

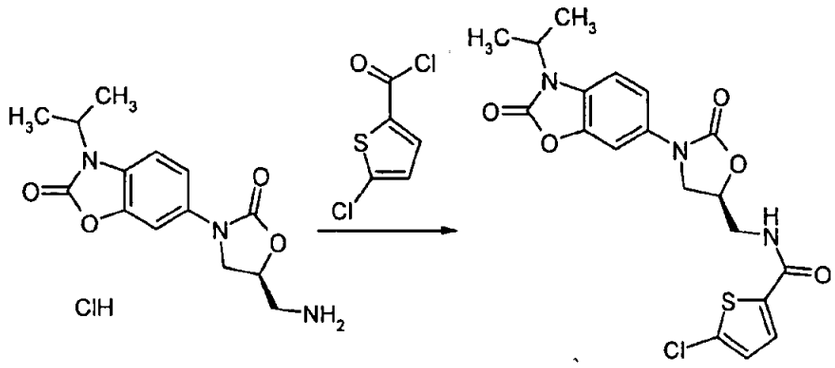
MS (ESI): m/z (%) = 480 ($[M+H]^+$, 100, Br-Muster);

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

IC_{50}: 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

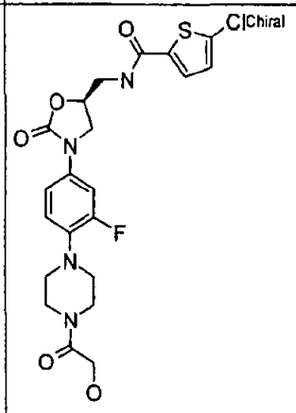
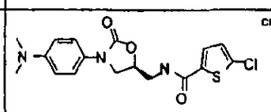
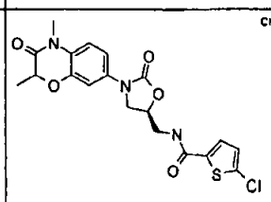
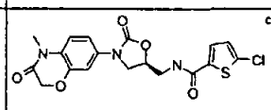
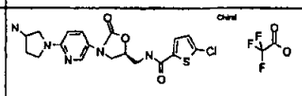
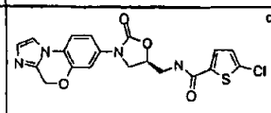


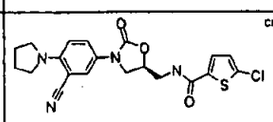
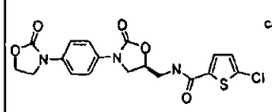
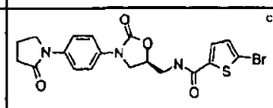
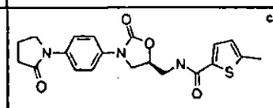
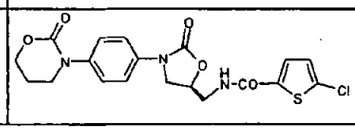
200 mg (0.61 mmol) 6-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-isopropyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on Hydrochlorid (EP 0 738 726) werden in 5 ml Tetrahydrofuran suspendiert und mit 0.26 ml (1.83 mmol) Triethylamin und 132 mg (0.73 mmol) 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingeengt. 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.

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.78 min.

In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

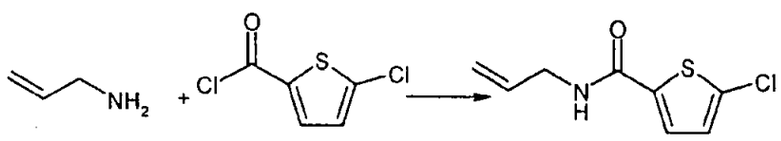
Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC_{50} [µM]
48		210	0,12
49		234	0,074
50		195	1,15
51		212	1,19
52		160	0,19
53		MS (ESI): m/z (%) = 431 ([M+H]$^+$, 100), Cl-Muster	0,74

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		218	0,004
57		226	0,58
255		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.

Beispiel 20

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



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

Ausbeute: 7.20 g (99 % der Theorie);

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

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

Beispiel 21

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



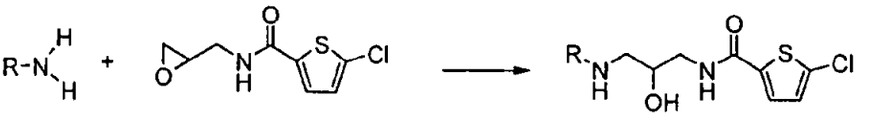
Eine eisgekühlte Lösung von 2.0 g (9.92 mmol) *N*-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid in 10 ml Dichlormethan wird mit meta-Chlorperbenzoesäure (3.83 g, ca. 60 %ig) versetzt. Die Mischung wird über Nacht gerührt, dabei Erwärmung auf Raumtemperatur, und anschließend mit 10% Natriumhydrogensulfat-Lösung gewaschen (dreimal). Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (zweimal) und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Produkt wird mittels Chromatographie an Silicagel (Cyclohexan/Essigester 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 837 mg (39 % der Theorie);

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

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

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



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

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 22

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

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

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

Beispiel 23

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

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

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

Beispiel 24

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

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

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

Beispiel 25

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

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

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

Beispiel 26

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

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

HPLC (Methode 4): rt (%) = 3.76 min (94.2).

Beispiel 58

***tert*-Butyl-4-[(3-{[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-2-hydroxypropyl)amino]-benzylcarbamat**

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

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

***tert*-Butyl-4-[(3-{[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-2-hydroxypropyl)amino]phenyl-carbamat**

Ausgehend von *N-tert.*-Butyloxycarbonyl-1,4-phenylendiamin:

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

HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.06 (100).

Beispiel 60

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

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

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

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

Beispiel 61

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.

Beispiel 62

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

ausgehend von Anilin:

MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 311 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster;

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

Beispiel 63

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).

Beispiel 64

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

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

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);

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

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.

Beispiel 67

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.39 min.

Beispiel 69

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.

Beispiel 70

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

Beispiel 71

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

Beispiel 73

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): rt = 2.49 min.

Beispiel 74

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.02 min.

Beispiel 75

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): rt = 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

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

HPLC (Methode 5): rt = 1.74 min.

Beispiel 77

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.

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);

HPLC (Methode 4): rt = 3.50 min.

Beispiel 79

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.37 min.

Beispiel 81

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): rt = 2.86 min.

Beispiel 82

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.10 min.

Beispiel 83

5-Chloro-N-(3-{[3-chloro-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.49 min.

Beispiel 84

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.39 min.

Beispiel 85

5-Chloro-N-(3-{[3,5-dimethyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.84 min.

Beispiel 86

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

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-morpholinyl)phenyl]amino}propyl)-2-thiophencarboxamid

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.46 min.

Beispiel 89

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.

Beispiel 90

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.48 min.

Beispiel 91a

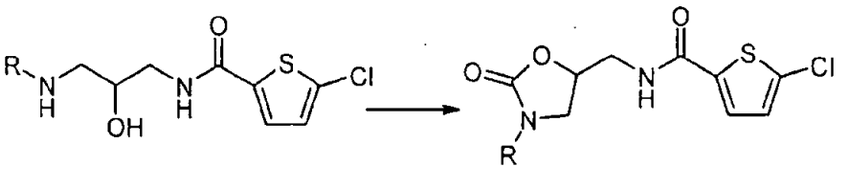
5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}amino)propyl]-2-thiophencarboxamid

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): rt = 2.66 min.

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 eingeengt wird. Das Produkt kann durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan-Methanol-Gemische oder Cyclohexan-Essigester-Gemische) gereinigt werden.

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 27

***N*-[(3-Benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

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

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

Beispiel 28

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

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

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

Beispiel 29

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 4.12 min

Beispiel 30

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

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

HPLC (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]benzylcarbamat**

ausgehend von Beispiel 58:

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

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

Beispiel 93

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

ausgehend von Beispiel 59:

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

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

Beispiel 94

***tert*-Butyl-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methylcarbamat**

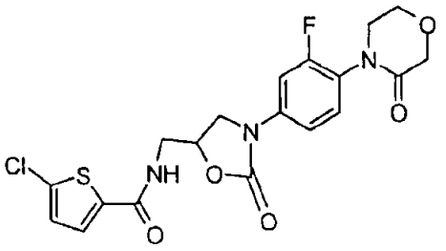
ausgehend von Beispiel 60:

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



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 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.

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

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).

IC_{50}: 2 µM

Beispiel 97

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

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).

IC_{50}: 1.4 nM

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:

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

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

IC_{50}: 50 nM

Beispiel 99

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.

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

MS (ESI): m/z (%) = 404 (M+H, 45), 445 (M+H+MeCN, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.77 min.

Beispiel 101

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.

Beispiel 102

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.51 min.

Beispiel 103

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.44 min.

Beispiel 105

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.

Beispiel 106

5-Chloro-N-[(3-{4-[3-(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 = 2.53 min.

Beispiel 107

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-piperidincarboxylat

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

HPLC (Methode 5): rt = 4.35 min.

Beispiel 109

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): rt = 2.98 min.

Beispiel 110

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 4.63 min.

Beispiel 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-thiophencarboxamid

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.56 min.

Beispiel 112

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.64 min.

Beispiel 113

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.

Beispiel 114

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

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.27 min.

Beispiel 117

5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(1-pyrrolidinyl)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.

Beispiel 118

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.49 min.

Beispiel 119

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.07 min.

Beispiel 121

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.

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);

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.59 min.

Beispiel 125

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.

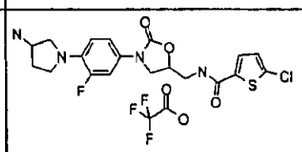
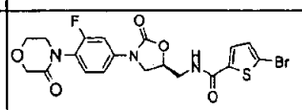
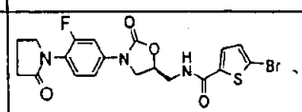
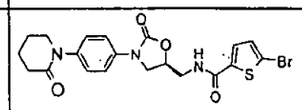
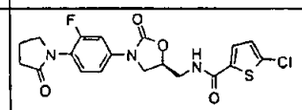
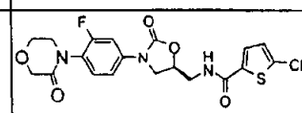
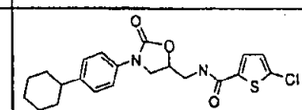
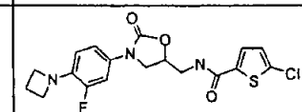
Beispiel 125a

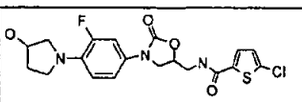
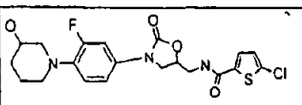
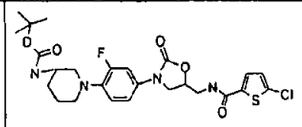
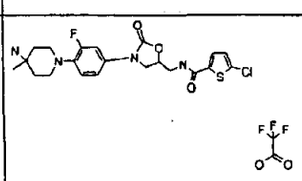
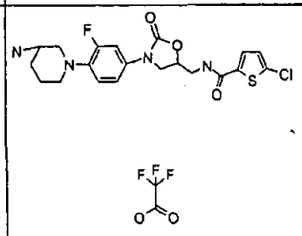
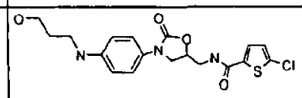
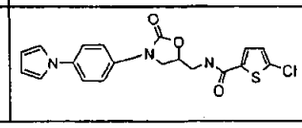
5-Chloro-N-{(2-oxo-3-{4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

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:

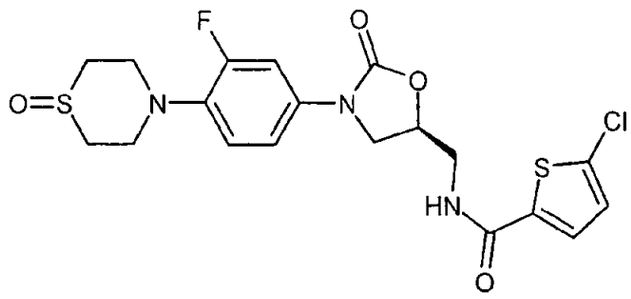
Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC_{50} [µM]
126		229Z	0,013
127		159	0,0007
128		198	0,002
129		196	0,001
130		206	0,0033
130a		194	
131		195	0,85
132		206	0,12

Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC_{50} [µM]
133		217	0,062
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-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1-oxo-1[lambda]^4,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid



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

Smp.: 257°C;

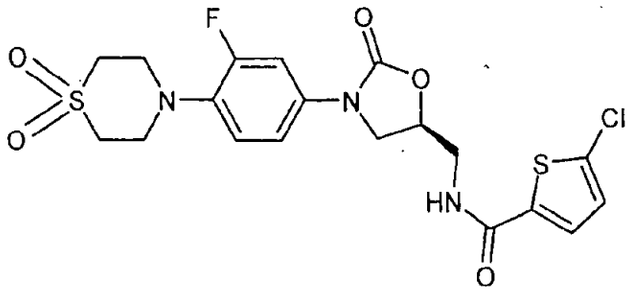
R_f (Kieselgel, Toluol/Essigester 1:1) = 0.54 (Edukt = 0.46);

IC_{50}-Wert = 1.1 µM;

MS (DCI) 489 ($M+NH_4$), Cl-Muster.

Beispiel 15

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



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

Smp.: 238°C;

R_f (Toluol/Essigester 1:1) = 0.14 (Edukt = 0.46);

IC_{50}-Wert = 210 nM;

MS (DCI): 505 ($M+NH_4$), Cl-Muster.

Beispiel 16

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

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%).

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

Das jeweilige cyanomethylphenylsubstituierte 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) wird zusammen mit Triethylamin (8.0 eq.) für ein bis zwei Tage bei RT in einer gesättigten Lösung von Schwefelwasserstoff in Pyridin gerührt (ca. 0.05 – 0.1 mol/l). Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat (EtOAc) verdünnt und mit 2 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird mit $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft.

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

Der Rückstand wird in Methanol gelöst (0.01-0.1 mol/l) und zur Darstellung der unsubstituierten Amidine mit Ammoniumacetat (3 eq.) und Ammoniumchlorid (2 eq.) versetzt. Zur Darstellung der substituierten Amidinderivate werden primäre oder sekundäre Amine (1.5 eq.) und Essigsäure (2 eq.) zu der methanolischen Lösung gegeben. Nach 5-30 h wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an einer RP8-Kieselgel-Säule gereinigt (Wasser/Acetonitril 9/1-1/1 + 0.1% Trifluoressigsäure).

Auf 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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.63 min

Beispiel 32:

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.61 min

Beispiel 33:

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

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

HPLC (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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.82 min

Beispiel 35:

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.60 min

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

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.83 min

Beispiel 143

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

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);

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.83 min

Beispiel 147

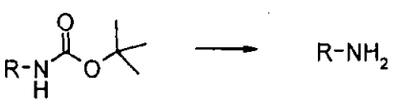
5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(2-pyridinylamino)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.84 min

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

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



Zu einer eisgekühlten Lösung einer *tert.*-Butyloxycarbonyl- (Boc) geschützten Verbindung in Chloroform oder Dichlormethan (ca.0.1 bis 0.3 mol/l) wird wässrige Trifluoressigsäure (TFA, ca. 90 %) getropft. Nach ca. 15 min wird die Eiskühlung entfernt und die Mischung ca. 2-3 h bei

Raumtemperatur gerührt, bevor die Lösung eingeengt und am Hochvakuum getrocknet wird. Der Rückstand wird in Dichlormethan oder Dichlormethan/Methanol aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- oder 1N Natriumhydroxid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird 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 ($M-NH_2$, 25), 305 (100);

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

IC_{50}: 2.2 µM

Beispiel 149

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

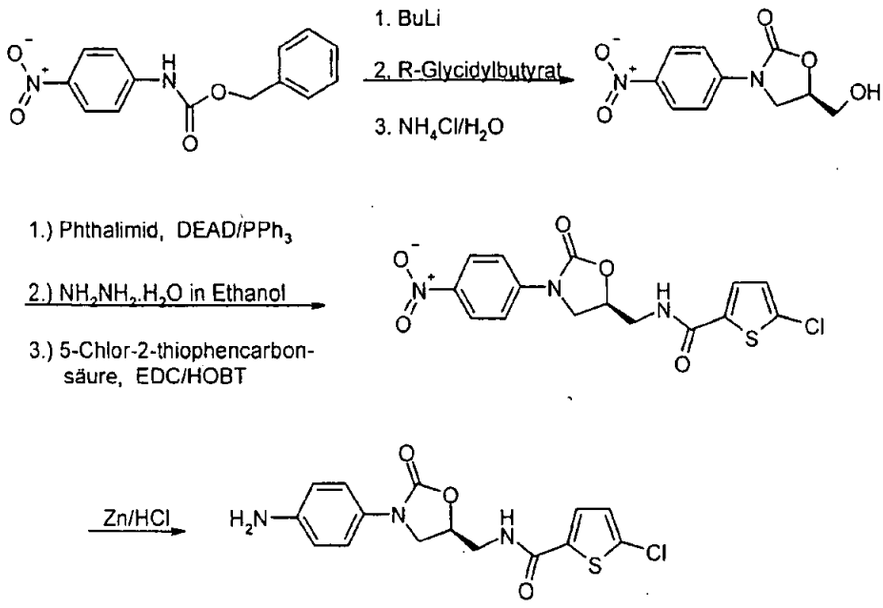
ausgehend von Beispiel 93:

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

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

IC_{50}: 2 µM

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



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): rt (%) = 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 (M+H, 100);

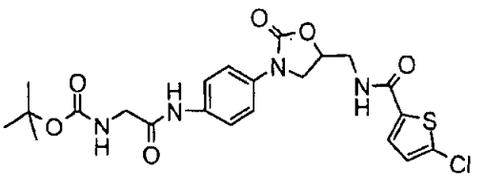
HPLC (Methode 3): rt (%) = 2.99 (100).

IC_{50}: 2 µM

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

Beispiel 152

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



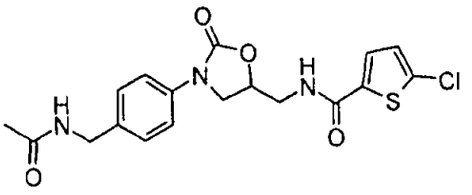
Zu einer Lösung von 751 mg (4.3 mmol) Boc-Glycin, 870 mg (6.4 mmol) HOBT (1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H_2O), 1790 mg (4.7 mmol) HBTU [O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat] und 1.41 ml (12.9 mmol) *N*-Methylmorpholin in 15 ml DMF/CH_2Cl_2 (1:1) werden bei 0°C 754 mg (2.1 mmol) *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid (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, NH_3): m/z (%) = 526 ($M+NH_4$, 100);

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**



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 gerührt. Nach Zusetzen von Ether und Kristallisation wird das Produkt gewonnen. Ausbeute: 30 mg (87 % der Theorie),

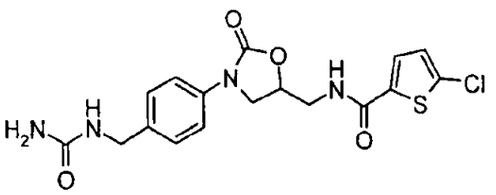
MS (ESI): m/z (%) = 408 (M+H, 18), 305 (85);

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

IC_{50}: 0.6 µM

Beispiel 154

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



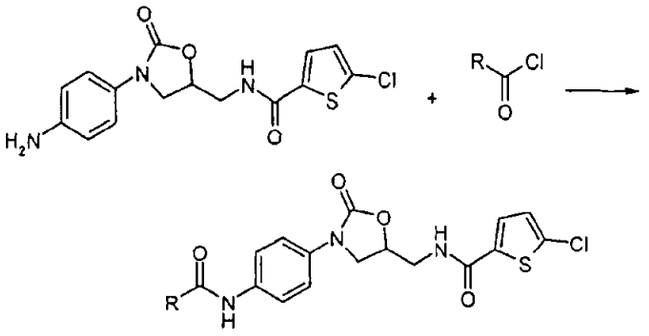
Zu einer Mischung von 30 mg (0.082 mmol) *N*-({3-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 148) in 1.0 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 0.19 ml (0.82 mmol) Trimethylsilylisocyanat getropft. Es wird über Nacht gerührt, bevor nach Zusatz 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);

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

IC_{50}: 1.3 µM

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



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. Gegebenenfalls 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-thiophencarboxamid**

LC-MS: m/z (%) = 394 (M+H, 100);

LC-MS (Methode 6): rt (%) = 3.25 (100).

IC_{50}: 1.2 µM

Beispiel 156

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).

IC_{50}: 1.3 µM

Beispiel 157

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

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

LC-MS (Methode 6): rt (%) = 3.39 (100).

IC_{50}: 0.73 µM

Beispiel 158

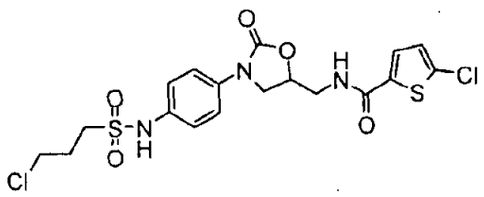
***N*-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3,5-dimethyl-4-isoxazolcarboxamid**

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

IC_{50}: 0.46 µM

Beispiel 159

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



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 eingeengt. Das Produkt wird durch präparative RP-HPLC gereinigt. Ausbeute: 19.6 mg (40 % der Theorie),

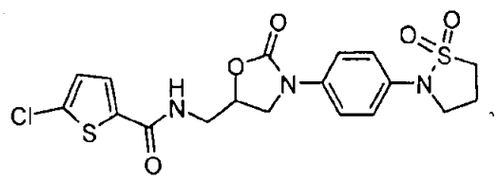
LC-MS: m/z (%) = 492 (M+H, 100);

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

IC_{50}: 1.7 µM

Beispiel 160

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



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 2 h auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch präparative Dünnschichtchromatographie (Silicagel, Dichlormethan/Methanol, 95:5) gereinigt. Ausbeute: 1.8 mg (14.4 % der Theorie),

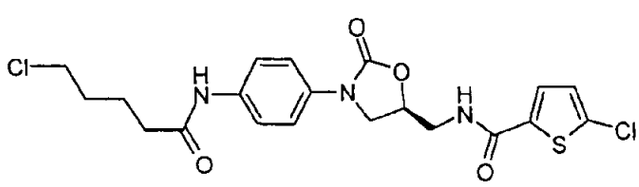
MS (ESI): m/z (%) = 456 (M+H, 15), 412 (100);

LC-MS (Methode 4): rt (%) = 3.81 (90).

IC_{50}: 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

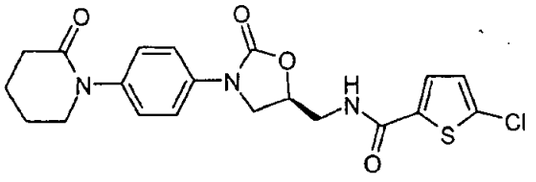


0.5 g (1.29 mmol) N-{[(5S)-3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 149) werden in 27 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 0.2 g (1,29 mmol) 5-Chlorvaleriansäurechlorid sowie 0.395 ml (2.83 mmol) Triethylamin versetzt. Man dampft den Ansatz im Vakuum ein und chromatographiert auf Kieselgel mit einem Toluol/Essigester=1:1 -> Essigester-Gradienten. Man erhält 315 mg (52% d.Th.) eines Feststoffs.

Smp.: 211°C.

Beispiel 162

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



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.

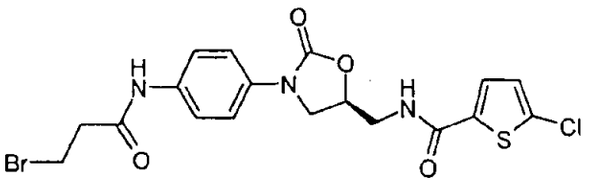
Smp.: 205°C;

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).

IC_{50}: 2.8 nM

Beispiel 163

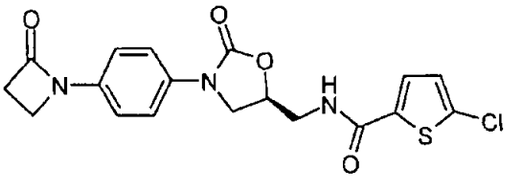
5-Chloro-N-[((5S)-3-{4-[(3-bromopropionyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid



wird in analoger Weise aus Beispiel 149 erhalten.

Beispiel 164

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



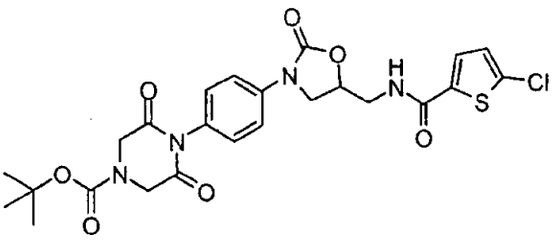
wird in analoger Weise durch Cyclisierung der offenkettigen Bromopropionylverbindung aus Beispiel 163 mittels NaH/DMSO erhalten.

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

IC_{50}: 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**



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 eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan/Methanol 98:2) gereinigt. Ausbeute: 134 mg (29 % der Theorie);

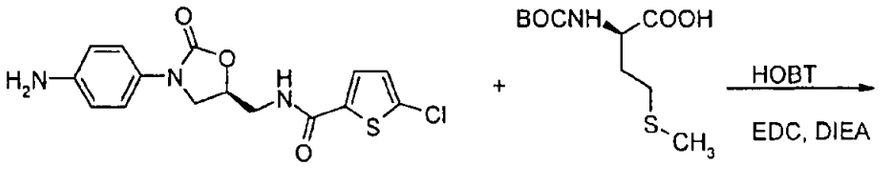
MS (ESI): m/z (%) = 571 (M+Na, 82), 493 (100);

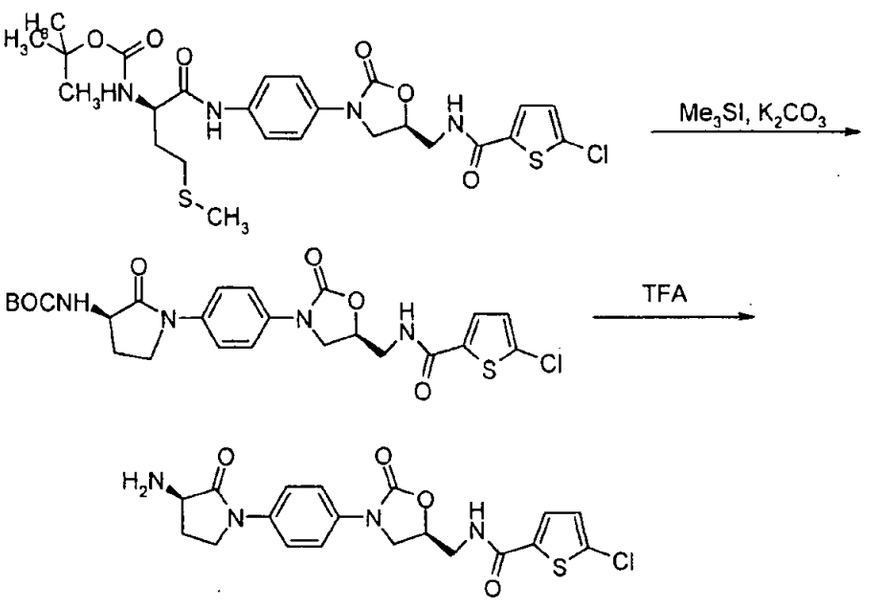
HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.39 (90).

IC_{50}: 2 µM

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.

R_f (SiO_2, Toluol/Essigester=1:1):0.2.

^{1}H-NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ=1.4 (s,1H,BOC), 1.88-1.95 (m,2H), 2.08 (s,3H,SMe), 2.4-2.5 (m,2H, 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, CH_2N<u>H</u>CO), 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-pyrrolidinylcarbamat

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.

^{1}H-NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ =1.4 (s,1H,BOC), 1.88-2.05 (m,1H), 2.3-2.4 (m,1H), 3.7-3.8 (m,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).

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

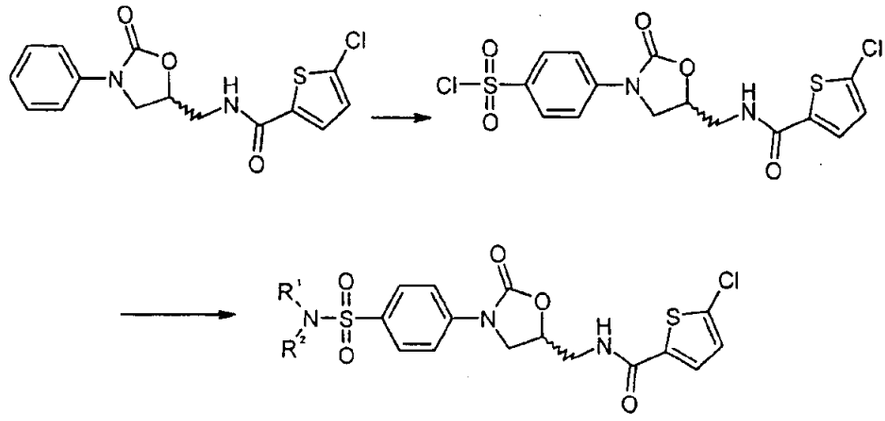
Man suspendiert 97 mg (0.181 mmol) tert-butyl (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrrolidinylcarbamat in 4 ml Methylenchlorid, gibt 1.5 ml Trifluoressigsäure hinzu und rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur. Anschließend wird im Vakuum 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.).

R_f (SiO_2,EtOH/TEA=17:1) 0.19.

^{1}H-NMR (300 MHz, d_6-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:

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



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

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.

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

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

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

IC_{50}: 0.5 µM

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;

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

MS (ESI): m/z (%) = 484 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 2): rt (%) = 4.4 (100).

Beispiel 170

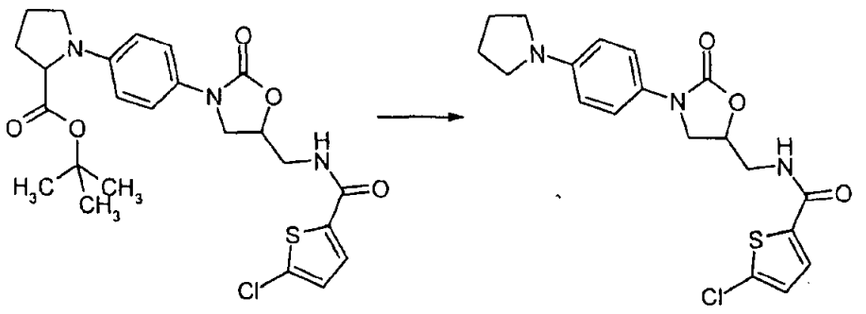
5-Chloro-*N*-[(3-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

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

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.9 (100).

Beispiel 171

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



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 gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch eingeengt und mit Ether und 2 N Natronlauge verrührt. Die wässrige Phase wird eingeengt und mit Ether und 2 N Salzsäure verrührt. Die organische Phase dieser Extraktion wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (CH_2Cl_2/EtOH/konz. wässr. NH_3-Lsg. = 100/1/0.1 bis 20/1/0.1).

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.81 min.

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

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

[2] Säule: Kromasil C18 60*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 $ml min^{-1}$, Eluent: A = 0.01 M H_3PO_4, B = CH_3CN, Gradient: -> 0.5 min 90%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A

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

[4] Säule: Symmetry C18 2.1x150 mm, Säulenofen: 50°C, Fluss = 0.6 $ml min^{-1}$, Eluent: A = 0.6 g 30%ige HCl/l Wasser, B = CH_3CN, Gradient: 0.0 min 90%A -> 4.0 min 10%A ->9 min 10%A

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

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 ml min^{-1}, Eluent A = CH_3CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A -> 4 min 90% A -> 6 min 90% A

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

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 $ml min^{-1}$, Eluent A = CH_3CN + 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

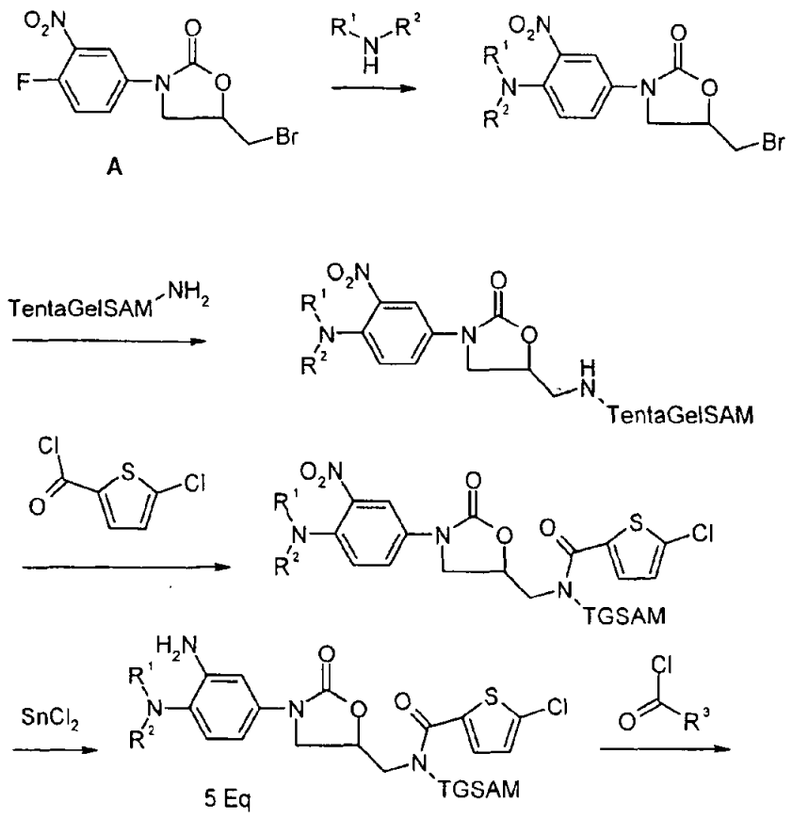
Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 $mlmin^{-1}$, Eluent A = CH_3CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5% A -> 1 min 5% A -> 5 min 90% A -> 6 min 90% A

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.

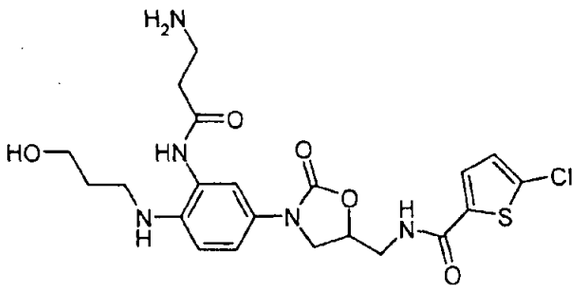
5-(Brommethyl)-3-(4-fluor-3-nitrophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on **A** (dargestellt aus Epibromhydrin und 4-Fluor-3-nitrophenylisocyanat mit LiBr/Bu_3PO in Xylol analog US 4128654, Bsp.2) (1,20 g, 3,75 mmol) und Ethyldiisoproylamin (DIEA, 1,91 ml, 4,13 mmol) wurden in DMSO (70 ml) gelöst, mit einem sekundären 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 $SnCl_2*2H_2O$ (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 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 wiederholt mit DMF, Wasser, DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Im Falle der Verwendung von Fmoc-

geschützten Aminosäuren als Säurederivat I 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. 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.



Beispiel 173

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

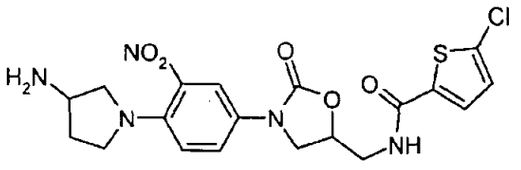


Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate B wurden 5 g (1,25 mmol) TentaGel SAM Harz mit Azetidin als Aminderivat 1 und Fmoc-ß-Alanin als Säurederivat 1 umgesetzt. Das nach der Abspaltung erhaltene Rohprodukt wurde 48 h in Methanol bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockene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

^{1}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.

Beispiel 174

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

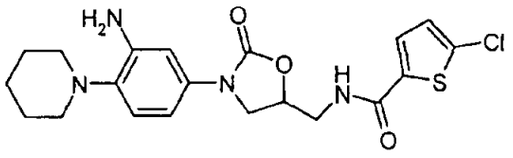


Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32,5 µmol) TentaGel SAM Harz mit *tert*-Butyl 3-pyrrolidinylcarbamate als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Acylierung mit 5-Chlorthiophencarbonsäure erhaltene Nitrobenzolderivat wurde von der festen Phase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

^{1}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-piperidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid

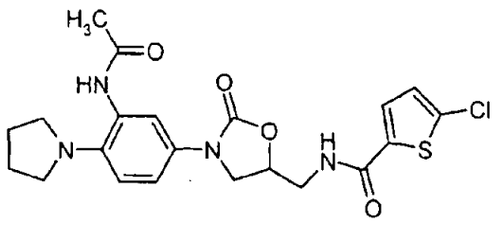


Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32,5 µmol) TentaGel SAM Harz mit Piperidin als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Reduktion erhaltene Anilin wurde ohne weiteren Acylierungsschritt von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Dieses Rohprodukt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

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OH): 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.

Beispiel 176

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

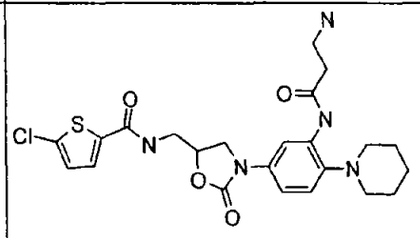
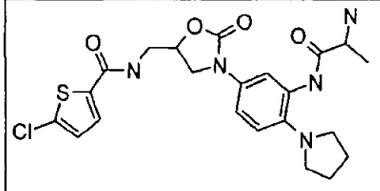
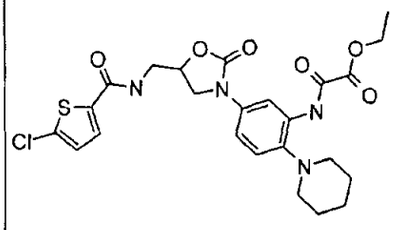
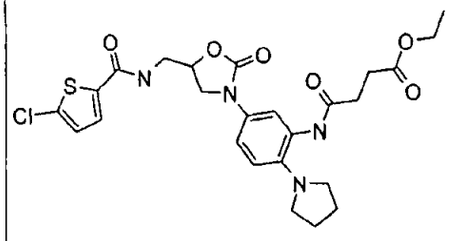


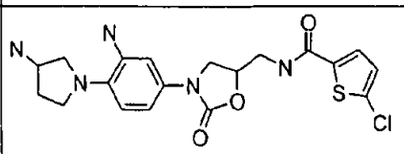
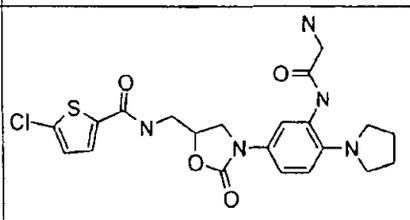
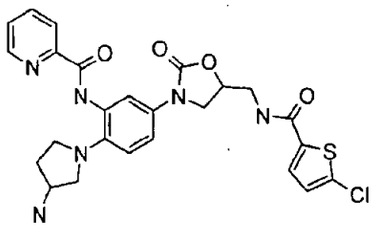
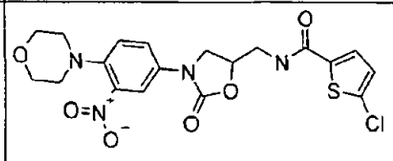
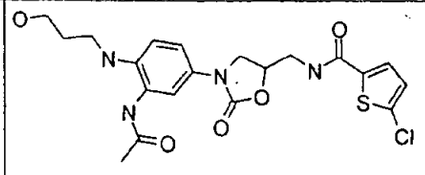
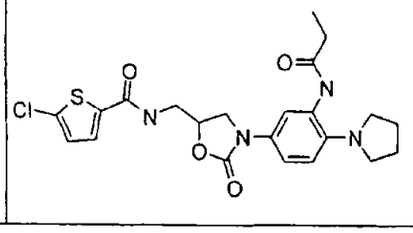
Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32.5 µmol) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat 1 und Acetylchlorid als Säurederivat 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde zwischen Ethylacetat und $NaHCO_3$-Lösung verteilt, die organische Phase wurde mit NaCl ausgesalzen, dekantiert und zur Trockene

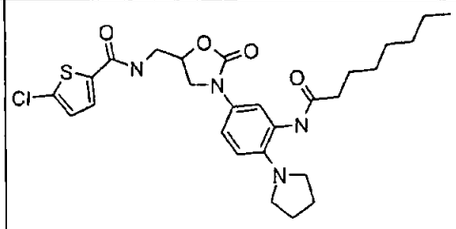
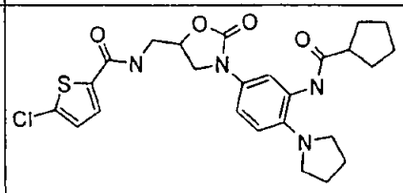
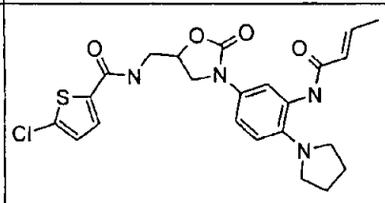
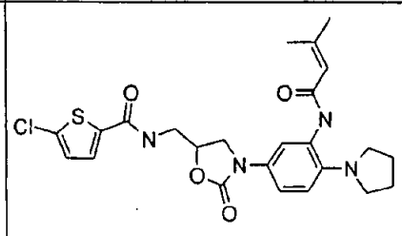
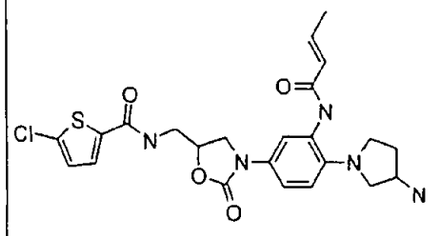
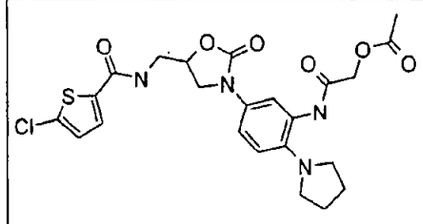
eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Vakuum-Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat, 1:1-0:1) gereinigt.

^{1}H-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.

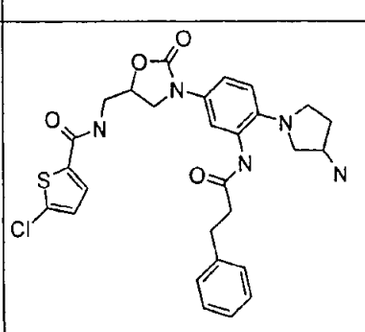
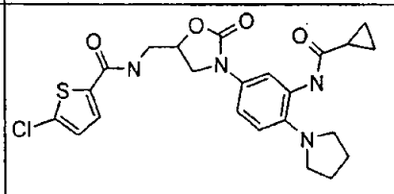
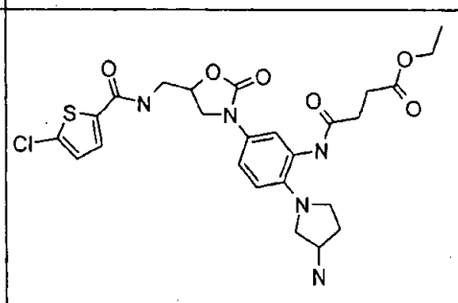
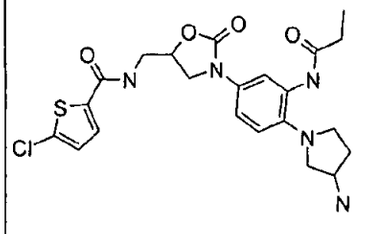
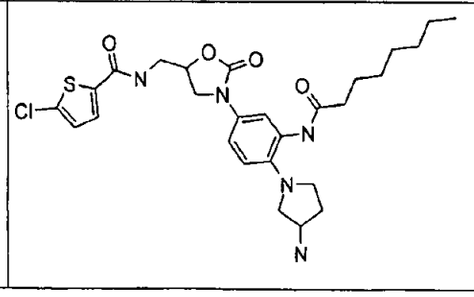
Analog zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

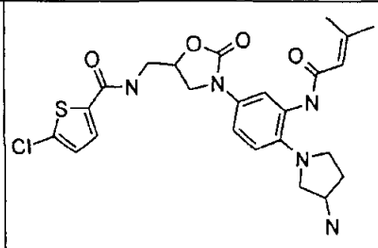
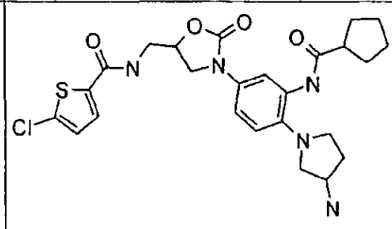
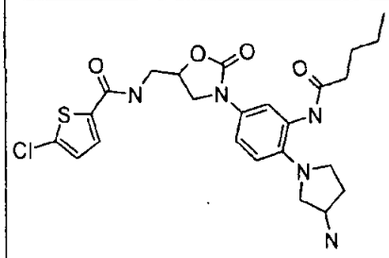
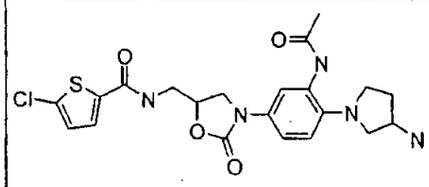
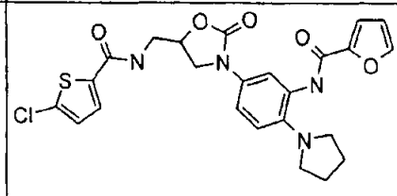
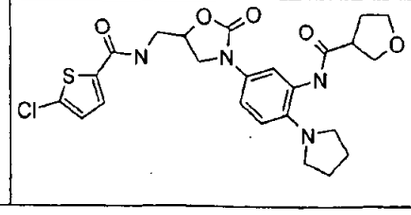
Beispiel	**Struktur**	**Ret.-Zeit**	**HPLC [%]**
177		2,62	79,7
178		2,49	33,7
179		4,63	46,7
180		3,37	44,8

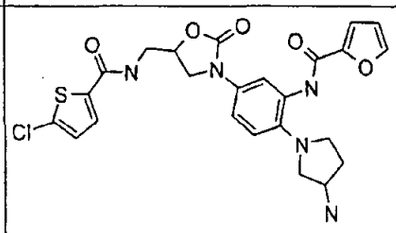
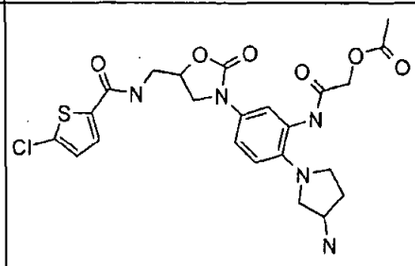
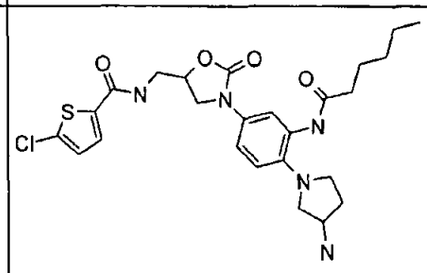
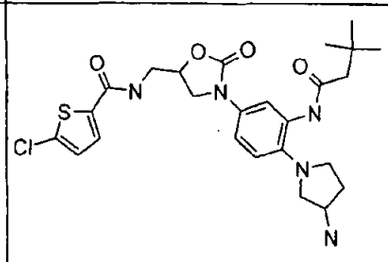
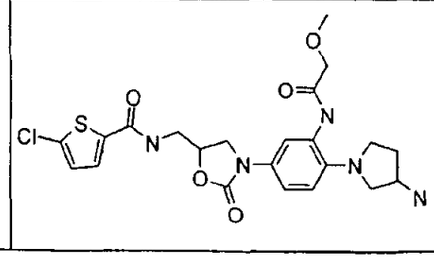
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
181		2,16	83
182		2,31	93,3
183		2,7	100
184		3,91	51
185		2,72	75,2
186		3,17	46

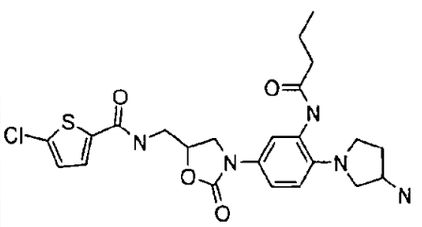
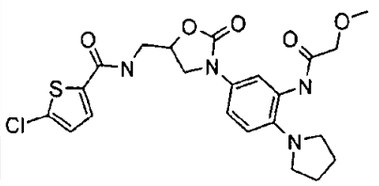
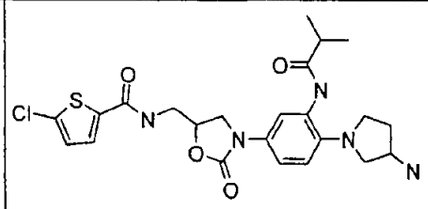
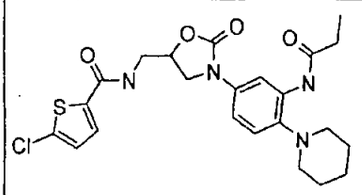
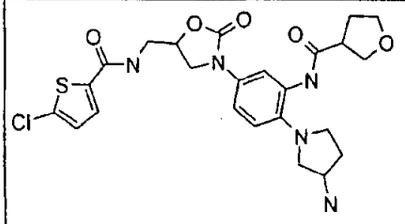
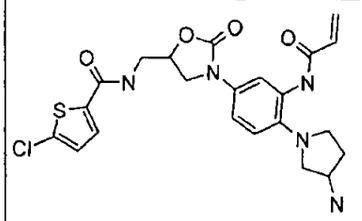
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
187		4,61	50,2
188		3,89	56,6
189		3,37	52,9
190		3,6	63,9
191		2,52	70,1
192		3,52	46,6

BHC 05 1 119

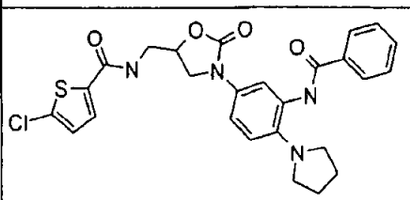
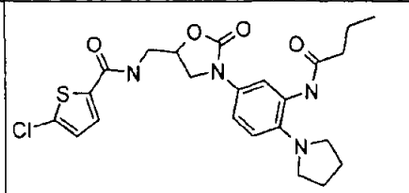
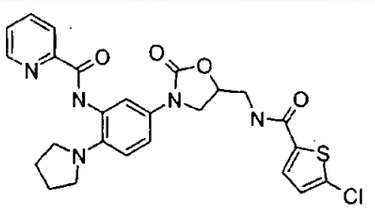
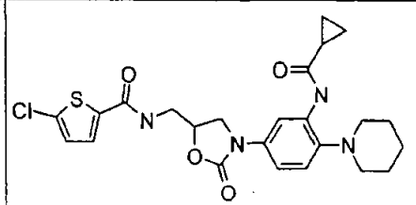
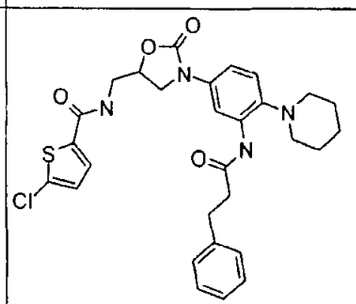
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
193		2,87	50,1
194		3,25	71,1
195		2,66	67
196		2,4	52,1
197		3,13	48,9

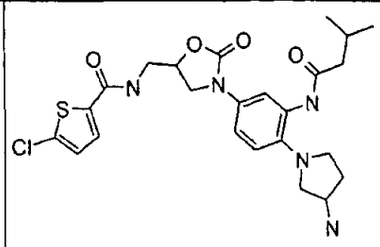
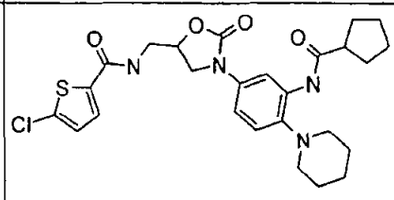
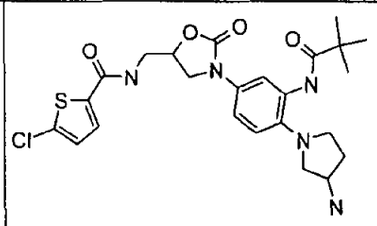
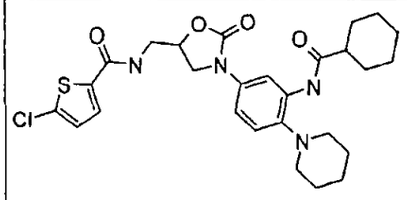
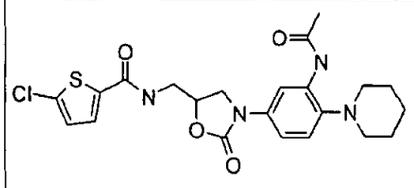
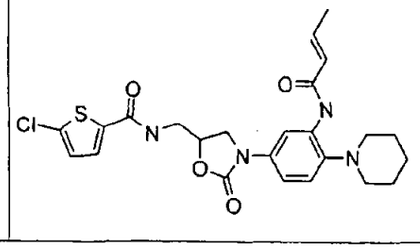
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
198		2,67	75,5
199		2,72	65,7
200		2,71	57,3
201		2,22	100
202		3,89	75,7
203		3,19	49,6

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
204		2,55	88,2
205		2,44	68,6
206		2,86	71,8
207		2,8	63,6
208		2,41	77

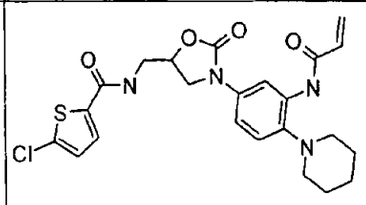
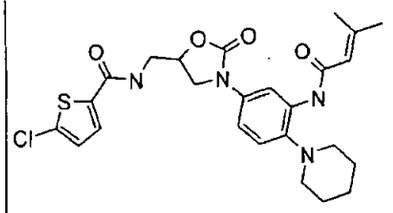
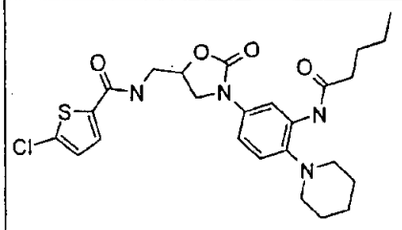
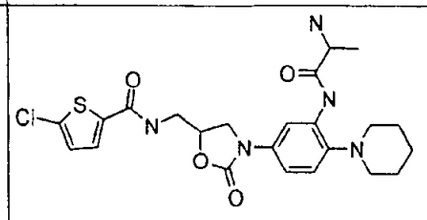
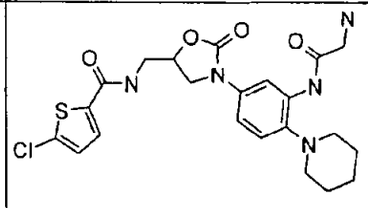
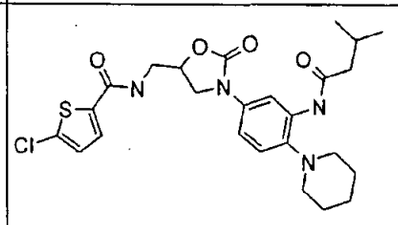
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
209		2,56	67,9
210		3,67	78,4
211		2,54	69,8
212		3,84	59,2
213		2,41	67,8
214		2,41	75,4

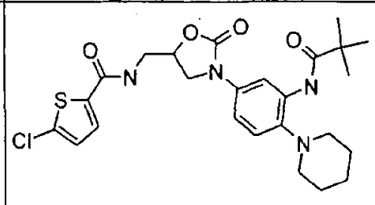
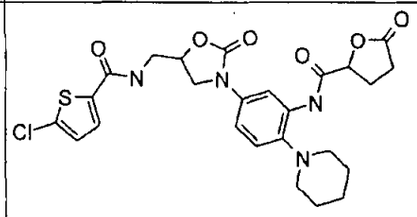
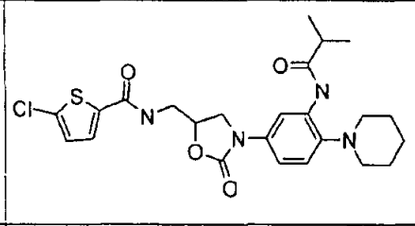
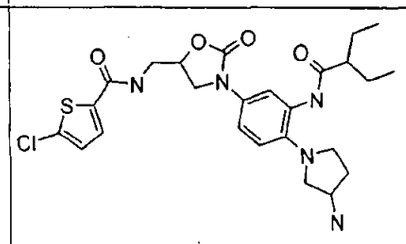
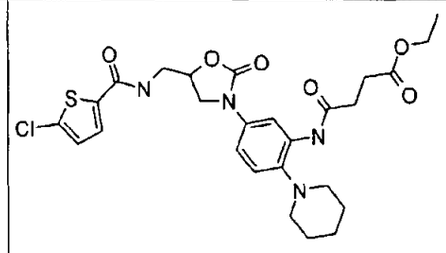
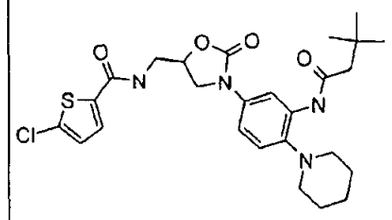
BHC 05 1 119

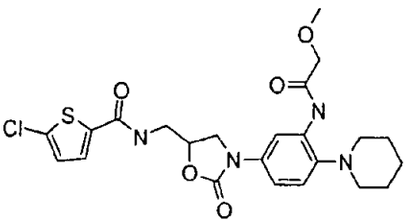
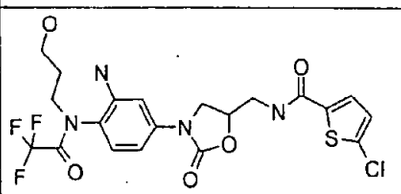
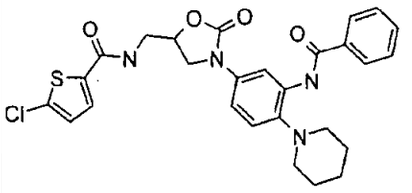
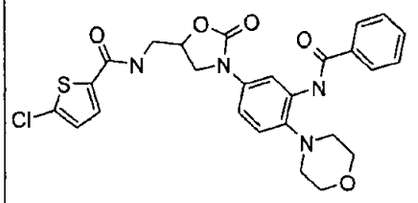
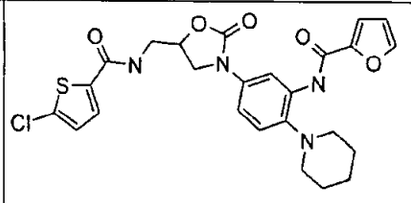
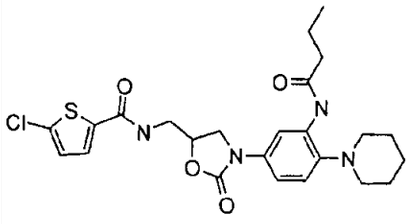
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
215		4,01	81,3
216		3,46	49,5
217		4,4	60,2
218		3,79	70,9
219		4,57	51,5

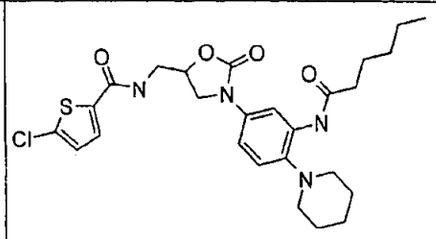
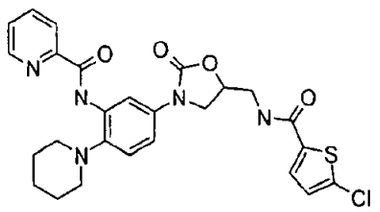
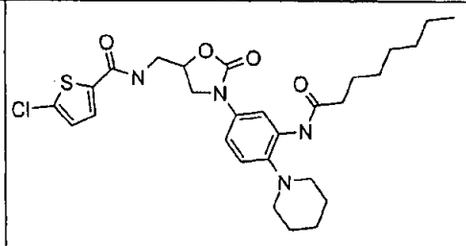
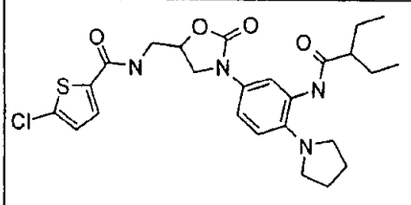
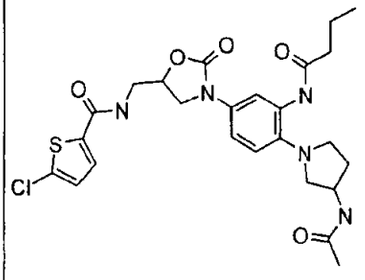
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
220		2,68	100
221		4,53	63,5
222		2,66	89,2
223		4,76	69,3
224		3,45	77,4
225		3,97	63,2

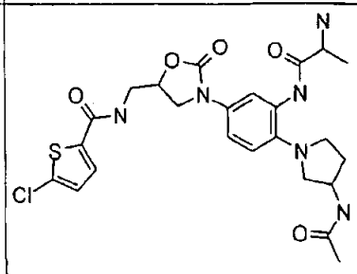
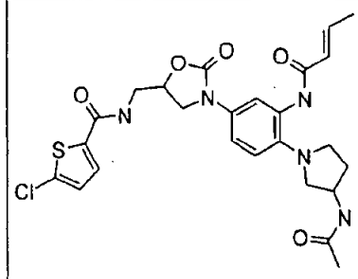
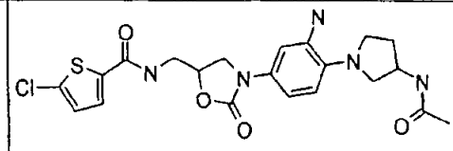
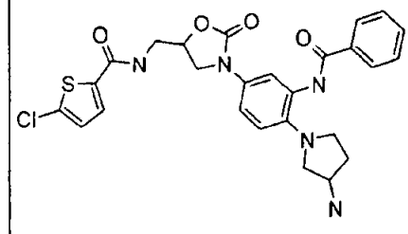
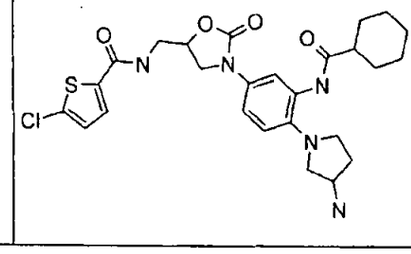
BHC 05 1 119

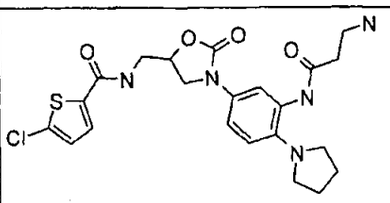
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
226		3,94	61,4
227		4,15	66,3
228		4,41	55,1
229		2,83	41,1
230		2,7	83
231		4,39	64,2

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
232		4,85	74,9
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
243		4,12	51,6

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
244		4,71	66,2
245		4,86	62
246		5,23	58,3
247		4,17	72,4
248		3,35	59,6

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
249		2,41	60,3
250		3,31	65,2
251		2,86	36,5
252		2,69	89,8
253		2,81	67,4

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
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

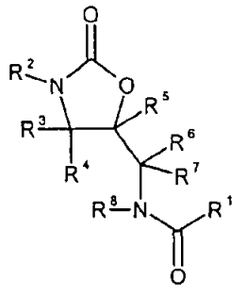
Der Nachweis der Substanzen erfolgte mittels eines Micromass Quattro LCZ MS, Ionisierung: ESI positiv/negativ.

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

Patentansprüche

1. Kombination enthaltend

A) eine Verbindung der Formel (I)



(I),

in welcher

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:

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 Carbonylgruppe besitzt und

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

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,

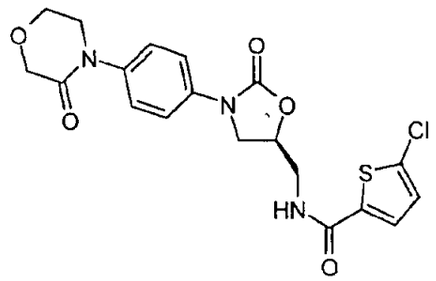
R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 für Wasserstoff stehen,

oder eines ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze

und

B) ein Antiarrhytmikum.

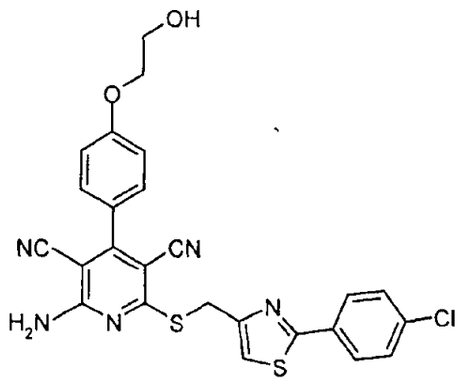
2. Kombination gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung A) 5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid der Formel



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

3. Kombination gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung B) ein Adenosin A1 Agonist ist.

4. Kombination gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung B) 2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxy-ethoxy)phenyl]-3,5-pyridindicarbonitril der Formel



oder eines ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze ist.

5. Verfahren zur Herstellung einer Kombinationen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man ein oder mehrere Oxazolidinone der Formel (I) und ein oder mehrere Antiarrhytmika in geeigneter Weise kombiniert oder herrichtet.

6. Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

7. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Wirkstoffe.

8. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Kombination gemäß einem Ansprüche 1 bis 4 sowie ein oder mehrere pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe.

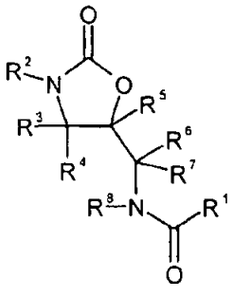
9. Verwendung einer Kombination gemäße einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und/oder thromboembolischen Komplikationen.

10. Verwendung von Kombinationen der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verhinderung oder Behandlung von kardiogenen Thromboembolien und Vorbeugung, Reduktion oder Terminierung von Arrhythmien.

Kombinationstherapie substituierter Oxazolidinone zur Prophylaxe und Behandlung von cerebralen Durchblutungsstörungen

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Kombinationen von A) Oxazolidinonen der Formel (I),



(I),

mit B) Antiarrhytmika, Verfahren zur Herstellung dieser Kombinationen, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen und/oder Komplikationen.

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. April 2007 (12.04.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/039134 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 31/538 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/009204

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. September 2006 (22.09.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 047 558.2 4. Oktober 2005 (04.10.2005) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **PERZBORN, Elisabeth** [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal (DE). **KRAHN, Thomas** [DE/DE]; Wiener Strasse 29, 58135 Hagen (DE).

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

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

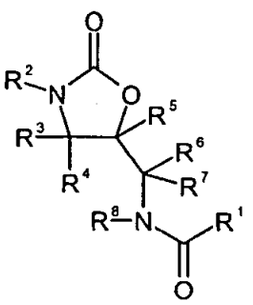
(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*

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.

(54) Title: COMBINATION THERAPY COMPRISING SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF CEREBRAL CIRCULATORY DISORDERS

(54) Bezeichnung: KOMBINATIONSTHERAPIE MIT SUBSTITUIERTEN OXAZOLIDINONEN ZUR PROPHYLAXE UND BEHANDLUNG VON CEREBRALEN DURCHBLUTUNGSSTÖRUNGEN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to combinations of A) oxazolidinones of formula (I) and B) antiarrhythmics, methods for producing said combinations, the use thereof for treating and/or preventing diseases, and the use thereof for producing medicaments utilized for the prevention and/or treatment of diseases, particularly thromboembolic diseases and/or complications.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Kombinationen von A) Oxazolidinonen der Formel (I), mit B) Antiarrhytmika, Verfahren zur Herstellung dieser Kombinationen, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen und/oder Komplikationen.

WO 2007/039134 A1

KOMBINATIONSTHERAPIE MIT SUBSTITUIERTEN OXAZOLIDINONE ZUR PROPHYLAXE UND?BEHANDLUNG VON CEREBRALEN DURCHBLUTUNGSSTÖRUNGEN

Die vorliegende Erfindung betrifft Kombinationen von A) Oxazolidinonen der Formel (I) mit B) Antiarrhytmika, Verfahren zur Herstellung dieser Kombinationen, ihre Verwendung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen und/oder Komplikationen.

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

Das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen, insbesondere Vorhofflimmern, ist deutlich erhöht. Kardiogene Thromboembolien sind häufige Ursache von Durchblutungsstörungen, insbesondere der ischämischen Hirninfarkte. Kardiogene Thromboembolien entstehen durch Loslösung eines Gerinnungsthrombus oder seiner Teile aus dem Vorhof. Im gesunden Herzen kontrahieren linker Vorhof und Vorhofohr im Sinusrhythmus aktiv. Bei Vorhofflimmern finden keine geordneten Kontraktionen mehr statt, der linke Vorhof und das Vorhofsohr vergrößern sich, es kommt zur relativen Blutstase. Diese Bedingungen begünstigen die Bildung atrialer Thromben, die ganz oder als Fragmente über die großen Gefäße in lebenswichtige Organe einwandern können und zum Hirninfarkt oder systemischen thromboembolischen Komplikationen führen.

Zur Verhinderung oder Terminierung tachykarder Herzrhythmusstörungen werden Antiarrhythmika eingesetzt. Für Antiarrhythmika ist eine nach Vaughan Williams betitelte Unterteilung in vier Wirkungsklassen gebräuchlich (Vaughan Williams EM. Classification of antiarrhythmic drugs. In: Cardiac Arrhythmias. Sandoe E, Flensted-Jensen E, Olesen HK (eds). Södertälje: Astra 1970: 449-69): Klasse I, II, III und IV Antiarrhythmika.

Zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen bei Vorhofflimmern ist die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten (klassische orale Antikoagulantien) ein allgemein akzeptierter Therapiestandard. Vitamin-K-Antagonisten haben aber ein geringes therapeutisches Fenster und sind in ihrer Anwendung erheblich eingeengt. Die gerinnungshemmende Wirkung der Vitamin-K-Antagonisten beruht darauf, dass zahlreiche Gerinnungsfaktoren (FII, VII, IX, X, Protein C und Protein S) nur als unvollständige inaktive Vorstufen gebildet werden. Vor allem bedingt durch die breite Wirkung auf das Gerinnungsystem, gehören zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen der Vitamin-K-Antagonisten schwere lebensbedrohende Blutungen, wie Blutungen aus den ableitenden Harnwegen, im Magen-Darm-Trakt, intracranielle Blutungen. Die pharmako-

kinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der Vitamin-K-Antagonisten bedingen starke inter- und intraindividuelle Schwankungen der Gerinnungshemmung. Zur Vermeidung gefährlicher Blutungen einerseits und zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden antithrombotischen Wirkung andererseits, müssen Vitamin-K-Antagonisten anhand eines engmaschigen, kontinuierlichen Gerinnungs-Monitoring (INR-Bestimmung) daher individuell dosiert werden.

Oxazolidinone der Formel (I) sind selektive Faktor Xa Inhibitoren und hemmen spezifisch nur Fxa (siehe hierzu WO 01/47919, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist). Eine antithrombotische Wirkung von Faktor Xa-Inhibitoren konnte in zahlreichen Tiermodellen nachgewiesen werden (vgl. U. Sinha, P. Ku, J. Malinowski, B. Yan Zhu, RM. Scarborough, C K. Marlowe, PW. Wong, P. Hua Lin, SJ. Hollenbach, Antithrombotic and hemostatic capacity of factor Xa versus thrombin inhibitors in models of venous and arteriovenous thrombosis, European Journal of Pharmacology **2000**, 395, 51-59; A. Betz, Recent advances in Factor Xa inhibitors, Expert Opin. Ther. Patents **2001**, 11, 1007; K. Tsong Tan, A. Makin, G. YH Lip, Factor X inhibitors, Exp. Opin. Investig. Drugs **2003**, 12, 799; J. Ruef, HA. Katus, New antithrombotic drugs on the horizon, Expert Opin. Investig. Drugs **2003**, 12, 781; MM. Samama, Synthetic direct and indirect factor Xa inhibitors, Thrombosis Research **2002**, 106, V267; ML. Quan, JM. Smallheer, The race to an orally active Factor Xa inhibitor, Recent advances, J. Current Opinion in Drug Discovery& Development **2004**, 7, 460-469) sowie in klinischen Studien an Patienten (The Ephesus Study, Blood **2000**, 96, 490a; The Penthifra Study, Blood **2000**, 96, 490a; The Pentamaks Study, Blood **2000**, 96, 490a-491a; The Pentathlon 2000 Study, Blood **2000**, 96, 491a). Faktor Xa-Inhibitoren können deshalb bevorzugt eingesetzt werden in Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen. Selektive FXa-Inhibitoren zeigen ein breites therapeutisches Fenster. In zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass FXa Inhibitoren in Thrombosemodellen eine antithrombotische Wirkung zeigen ohne, oder nur geringfügig, verlängernd auf Blutungszeiten zu wirken (vgl. RJ Leadly, Coagulationfactor Xa inhibition: biological background and rationale, Curr Top Med Chem **2001**; 1, 151-159). Eine individuelle Dosierung bei Antikoagulation mit selektiven FXa Inhibitoren ist daher nicht notwendig.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass Kombinationen von Oxazolidinonen der Formel (I) mit antiarrhythmisch wirksamen Substanzen verbesserte antithrombotische Eigenschaften besitzen und für die Schlaganfallvorbeugung bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen geeignet sind.

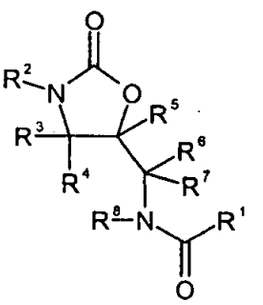
Gegenstand der Erfindung sind daher Kombinationen von

A) Oxazolidinonen der Formel (I) mit

B) Antiarrhytmika.

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.

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



(I),

in welcher:

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

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

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I),

worin

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_8)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann; (C_3-C_7)-Cycloalkyl; (C_1-C_8)-Alkoxy; Imidazolinyl; -C(=NH)NH_2; Carbamoyl; und Mono- und Di-(C_1-C_4)-alkyl-aminocarbonyl,

R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest „A" für (C_6-C_{14})-Aryl, vorzugsweise für (C_6-C_{10})-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest „B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 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, SO_2, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M" für –NH-, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -O-, -NH-CH_2-, -CH_2-NH-, -OCH_2-, -CH_2O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- , -SO_2- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A", „B" und „D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C_1-C_6)-Alkanoyl; (C_3-C_7)-Cycloalkanoyl; (C_6-C_{14})-Arylcarbonyl; (C_5-C_{10})-Heteroarylcarbonyl; (C_1-C_6)-Alkanoyloxy-methyloxy; (C_1-C_4)-Hydroxyalkylcarbonyl; $-COOR^{27}$; $-SO_2R^{27}$; $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; $-OR^{30}$; $-NR^{30}R^{31}$, (C_1-C_6)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; $-OR^{27}$; $-NR^{28}R^{29}$; $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ und $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R^{27}, R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_1-C_4)-Alkanoyl, Carbamoyl, Trifluormethyl, Phenyl oder Pyridyl bedeuten,

und/oder

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

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl, (C_1-C_4)-Hydroxyalkyl, (C_1-C_4)-Aminoalkyl, Di-(C_1-C_4)-alkylamino-(C_1-C_4)-alkyl, $-CH_2C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$ oder $-COR^{33}$ bedeuten,

wobei

R^{33} (C_1-C_6)-Alkoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-Aminoalkyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkanoyl-(C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, (C_1-C_8)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Acetyl substituiert sein kann, (C_6-C_{14})-Aryl, (C_5-C_{10})-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 (C_1-C_6)-Alkyl stehen

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

worin

R^1 für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, Amino, Aminomethyl oder (C_1-C_8)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C_1-C_8)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,

R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest „A" für (C_6-C_{14})-Aryl, vorzugsweise für (C_6-C_{10})-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest „B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 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, SO_2, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M" für –NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, -O-, $-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A", „B" und „D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C_1-C_6)-Alkanoyl; (C_3-C_7)-Cycloalkanoyl; (C_6-C_{14})-Arylcarbonyl; (C_5-C_{10})-Heteroarylcarbonyl; (C_1-C_6)-Alkanoyloxy-methyloxy; $-COOR^{27}$; $-SO_2R^{27}$; $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; $-OR^{30}$; $-NR^{30}R^{31}$, (C_1-C_6)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; $-OR^{27}$; $-NR^{28}R^{29}$; $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ und $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R^{27}, R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeuten,

und/oder

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

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl, (C_1-C_4)-Hydroxyalkyl, (C_1-C_4)-Aminoalkyl, Di-(C_1-C_4)-alkylamino-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-Alkanoyl, (C_6-C_{14})-Arylcarbonyl, (C_5-C_{10})-Heteroarylcarbonyl, (C_1-C_4)-Alkylaminocarbonyl oder $-CH_2C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$ bedeuten,

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 ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

worin

R^1 für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder (C_1-C_8)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C_1-C_8)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,

R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest „A" für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

der Rest „B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 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 bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO_2, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M" für –NH-, -O-, -NH-CH_2-, -CH_2-NH-, -OCH_2-, -CH_2O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A", „B" und „D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C_1-C_3)-Alkanoyl; (C_6-C_{10})-Arylcarbonyl; (C_5-C_6)-Heteroarylcarbonyl; (C_1-C_3)-Alkanoyloxymethyloxy; -$C(NR^{27}R^{28})$=NR^{29}; -$CONR^{28}R^{29}$; -$SO_2NR^{28}R^{29}$; -OH; -$NR^{30}R^{31}$; (C_1-C_4)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei (C_1-C_4)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH_3; -$NR^{28}R^{29}$; -$CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ und -$C(NR^{27}R^{28})$=NR^{29},

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R^{27}, R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

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

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl, (C_1-C_4)-Hydroxyalkyl, (C_1-C_4)-Aminoalkyl, Di-(C_1-C_4)-alkylamino-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_3)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten,

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 ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

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 Trifluormethyl,

R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest „A" für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

der Rest „B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 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, SO_2 und O; oder bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO_2 und O enthält;

der Rest „M" für –NH-, -O-, -NH-CH_2-, -CH_2-NH-, -OCH_2-, -CH_2O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A", „B" und „D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C_1-C_3)-Alkanoyl; (C_6-C_{10})-Arylcarbonyl; (C_5-C_6)-Heteroarylcarbonyl; (C_1-C_3)-Alkanoyloxymethyloxy; -$CONR^{28}R^{29}$; -$SO_2NR^{28}R^{29}$; -OH; -$NR^{30}R^{31}$; (C_1-C_4)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei (C_1-C_4)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH_3; -$NR^{28}R^{29}$; -$CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ und -$C(NR^{27}R^{28})$=NR^{29},

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R^{27}, R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

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

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl, (C_1-C_4)-Hydroxyalkyl, (C_1-C_4)-Aminoalkyl, Di-(C_1-C_4)-alkylamino-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_3)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten,

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_4)-Alkyl stehen

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

worin

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:

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 Carbonylgruppe besitzt und

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

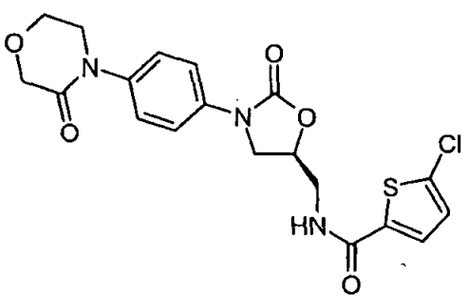
wobei

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

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ebenfalls ganz besonders bevorzugt ist hierbei die Verbindung mit der folgenden Formel



sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Oxazolidinone wurden ursprünglich im wesentlichen nur als Antibiotika, vereinzelt auch als MAO-Hemmer und Fibrinogen-Antagonisten beschrieben (Übersicht: Riedl, B., Endermann, R.,

Exp. Opin. Ther. Patents **1999**, *9* (5), 625), wobei für die antibakterielle Wirkung eine kleine 5-[Acyl-aminomethyl]-gruppe (bevorzugt 5-[Acetyl-aminomethyl]) essentiell zu sein scheint.

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

Darüber hinaus sind benzamidinhaltige Oxazolidinone als synthetische Zwischenstufen bei der Synthese von Faktor Xa-Inhibitoren bzw. Fibrinogenantagonisten bekannt (WO 99/31092, EP 0 623 615).

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

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

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

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

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluor-

essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

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

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

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

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

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

$(C_1$-$C_8)$-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. $(C_1$-$C_6)$-Alkyl und $(C_1$-$C_4)$-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, dass $(C_1$-$C_4)$-Alkyl bevorzugt ist.

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

$(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder

Cycloheptyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cycloalkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C_3-C_5)-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

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

(C_2-C_6)-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.

(C_1-C_8)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy, n-Hexoxy, n-Heptoxy und n-Oktoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C_1-C_6)-Alkoxy und (C_1-C_4)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C_1-C_4)-Alkoxy bevorzugt ist.

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

Mono- oder Di-(C_1-C_4)-Alkylaminocarbonyl steht für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino und *N*-t-Butyl-*N*-methylamino.

(C_1-C_6)-Alkanoyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl, n-Hexanoyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C_1-C_5)-Alkanoyl, (C_1-C_4)-Alkanoyl und (C_1-C_3)-Alkanoyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C_1-C_3)-Alkanoyl bevorzugt ist.

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

(C_3-C_7)-Cycloalkanoyl steht für einen wie zuvor definierten Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist.

(C_1-C_6)-Alkanoyloxymethyloxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkanoyloxymethyloxy-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Acetoxymethyloxy, Propionoxymethyloxy, n-Butyroxymethyloxy, i-Butyroxymethyloxy, Pivaloyloxymethyloxy, n-Hexanoyloxymethyloxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoyloxymethyloxy-Gruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C_1-C_3)-Alkanoyloxymethyloxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C_1-C_3)-Alkanoyloxymethyloxy bevorzugt ist.

(C_6-C_{14})-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl, Naphthyl, Phenanthrenyl und Anthracenyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Arylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C_6-C_{10})-Aryl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C_6-C_{10})-Aryl bevorzugt ist.

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

(C_5-C_{10})-Heteroaryl oder ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, O, N und/oder NO (N-Oxid) steht für einen mono- oder bicyclischen Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Isoxazolyl, Indolizinyl, Indolyl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heterocyclen mit geringerer Ringgröße wie z.B. 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen ab. Im allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen wie z.B. Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl bevorzugt sind.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. (C_5-C_{10})-Heteroarylcarbonyl.

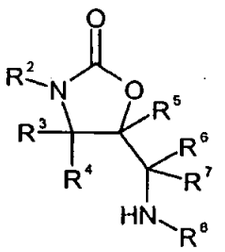
Ein 3- bis 9-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter, mono- oder bicyclischer, gegebenenfalls benzokondensierter Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, SO, SO_2, N, NO (N-Oxid) und/oder O steht für einen Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen 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.

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

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

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

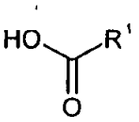


(II),

in welcher

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

mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)



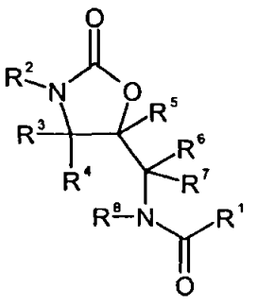
(III),

in welcher

der Rest R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

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

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



(I),

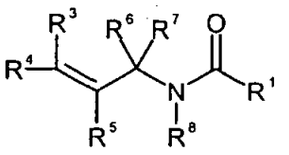
in welcher

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

umsetzt,

oder aber gemäß einer Verfahrensalternative

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

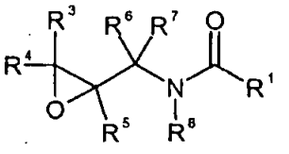


(IV),

in welcher

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

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



(V),

in welcher

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

überführt,

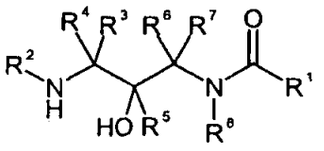
und durch Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators mit einem Amin der allgemeinen Formel (VI)

$$R^2 - NH_2 \qquad (VI),$$

in welcher

der Rest R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

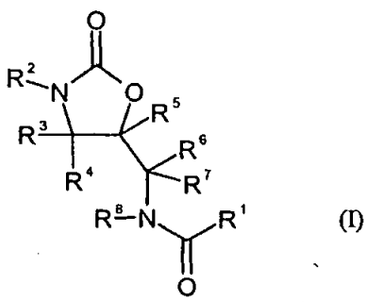

(VII),

in welcher

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

herstellt und

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


(I)

in welcher

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

cyclisiert,

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

und/oder

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

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

und/oder

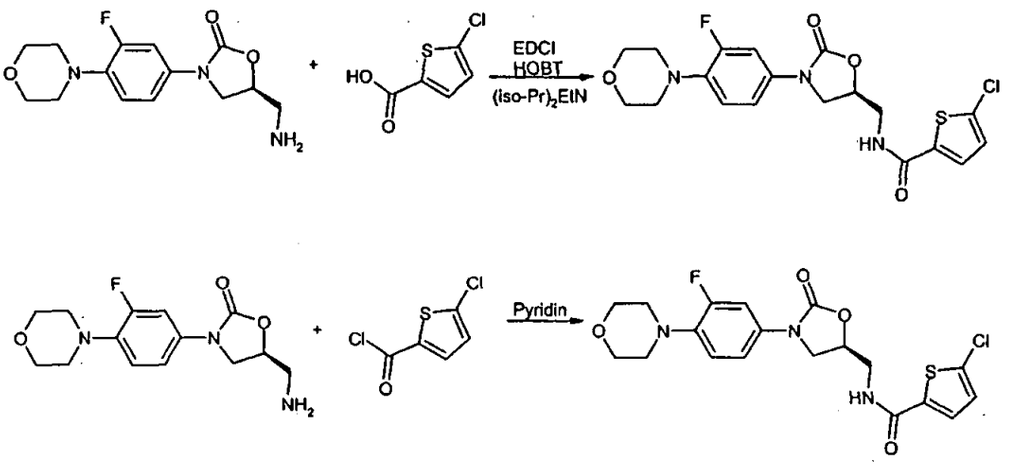
wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung einen Anilin- oder Benzylaminrest im Molekül aufweist, eine Umsetzung dieser Aminogruppe mit verschiedenen Reagenzien wie Carbonsäuren, Carbonsäureanhydriden,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

und/oder

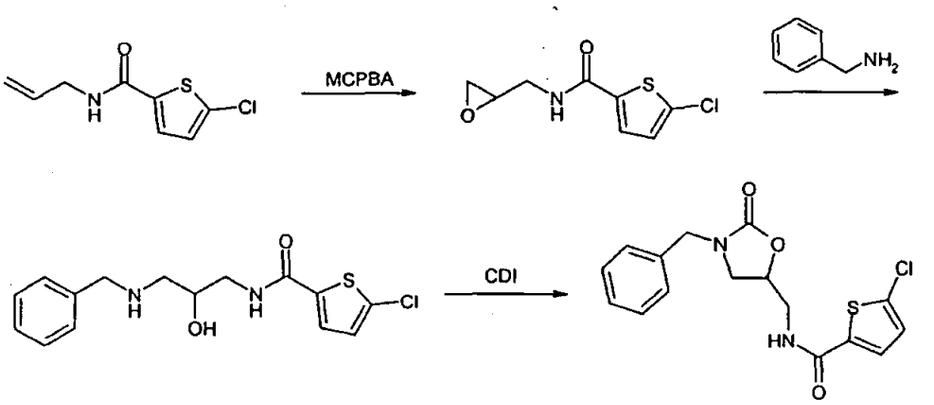
wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung einen Phenylring im Molekül aufweist, eine Reaktion mit Chlorsulfonsäure und anschließende Umsetzung mit Aminen zu den entsprechenden Sulfonamiden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

Die Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

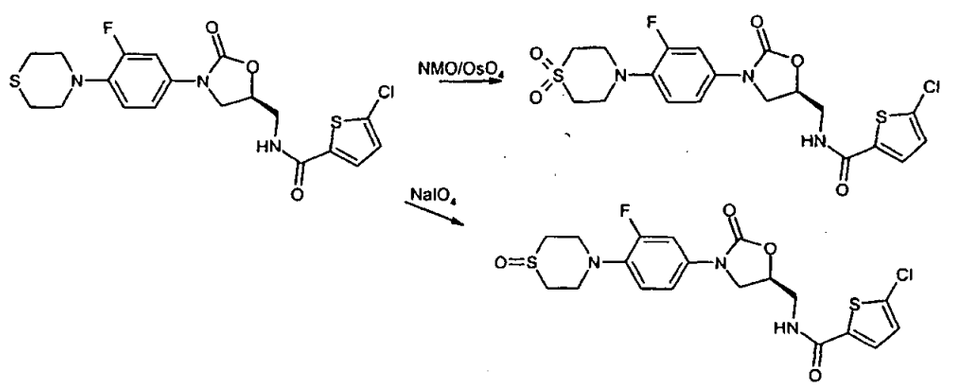
[A]



[B]



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



Als Lösemittel für die zuvor beschriebenen Verfahren eignen sich hierbei organische Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, 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 • H_2O und dergleichen.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Diisopropylamin, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin oder Pyridin.

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

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

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

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

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

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

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

Die gegebenenfalls durchgeführte Amidinierung erfolgt unter üblichen Bedingungen. Für weitere Einzelheiten kann auf die Beispiele 31 bis 35 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 die benötigten 5-(Aminomethyl)-2-oxooxazolidine, vgl. WO 98/01446; WO 93/23384; WO 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.

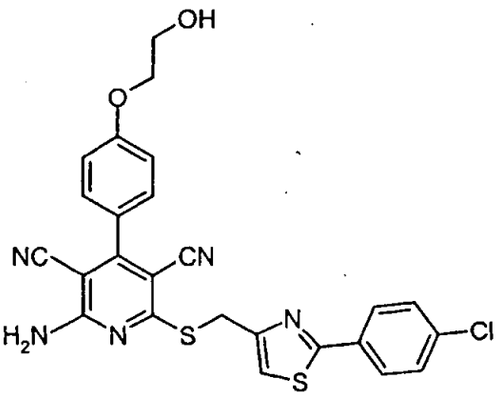
Eine bevorzugte Verbindung A) der Formel (I) für den Einsatz in Kombinationen ist 5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid, die Verbindung aus Beispiel 44.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen sind insbesondere zur Verhinderung oder Behandlung von kardiogenen Thromboembolien und Vorbeugung, Reduktion oder Terminierung von Arrhythmien geeignet.

Geeignete Antiarrhythmika der erfindungsgemäßen Kombination umfassen beispielsweise sind Antiarrhythmika der Klasse I, II, III und IV. Als geeigneter Kombinationswirkstoff der Antiarrhythmika mit Klasse I-Wirkung sei beispielhaft genannt: Propafenon. Als geeignete Kombinationswirkstoffe der Antiarrhythmika mit Klasse II-Wirkung seien beispielhaft genannt: ß-Adrenorezeptor Antagonisten wie Atenolol, Timolol, Metoprolol, Acebutolol, Propranolol, Oxprenolol, Bupranolol, Carteolol, Celiprolol, Mepindolol, Nadolol, Penbutolol, Pindolol. Als geeignete Kombinationswirkstoffe der Antiarrhythmika mit Klasse III-Wirkung seien beispielhaft genannt: Sotalol, Amiodaron, Dofetelid, Azimilid, Ibutalid. Als geeignete Kombinationswirkstoffe der Antiarrhythmika mit Klasse IV-Wirkung seien beispielhaft genannt: Calzium-Kanalblocker wie Verapamil, Gallopamil, Diltiazem.

Darüber hinaus sind geeignete Kombinationswirkstoffe B) antiarrhythmisch wirksame Substanzen, die nicht dieser Klassifizierung entsprechen, insbesondere Adenosin A1 Agonisten, beispielsweise

die Adenosin analogen A1 Agonisten wie Tecadenoson und Selodenoson (Trial to Evaluate the Management of Paroxysmal Supraventricular Tachycardia During an Electrophysiology Study With Tecadenoson, K. A. Ellenbogen et al. for the TEMPEST Study Group, Circulation **2005**, *111*, 3202-3208; L. Yan et al., Adenosine receptor agonists: from basic medicinal chemistry to clinical development, Expert Opinion on Emerging Drugs, November **2003**, Vol. 8, No. 2, Pages 537-576). Besonders bevorzugt sind die oral verfügbaren nicht Adenosin analogen Substanzen, die beschrieben sind in WO 02/25210, WO 02/070520, WO 02/070484, WO 02/070485, WO 02/079196, WO 02/079195, WO 03/008384 und WO 03/053441, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist. Ganz besonders bevorzugt ist 2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-3,5-pyridindicarbonitril (WO 03/053441, Beispiel 6) der Formel

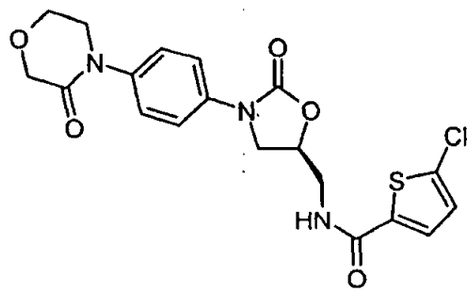


und ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

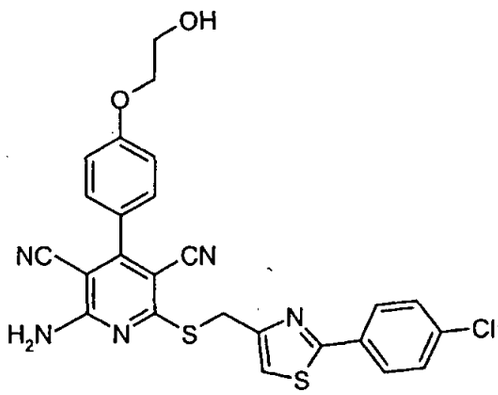
In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält die Kombination

A) die Verbindung 5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid der Formel



oder eines ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze und

B) die Verbindung 2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-3,5-pyridindicarbonitril der Formel



oder eines ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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.

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.

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.

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.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher die erfindungsgemäßen Kombinationen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

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

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Kombinationen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung der oben beschriebenen Erkrankungen, vorzugsweise von thromboembolischen Erkrankungen und/oder thromboembolischen Komplikationen@.

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

Nierenvenenthrombosen, transitorische ischämische Attacken sowie thrombotischer und thromboembolischer Hirnschlag.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen eignen sich daher auch zur Prävention und Behandlung von kardiogenen Thromboembolien, wie beispielsweise Hirn-Ischämien, Schlaganfall und systemischen Thromboembolien und Ischämien, bei Patienten mit akuten, intermittierenden oder persistierenden Herzarrhythmien, wie beispielsweise Vorhofflimmern, und solchen, die sich einer Kardioversion unterziehen, ferner bei Patienten mit Herzklappen-Erkrankungen oder mit künstlichen Herzklappen. Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Kombinationen zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) geeignet.

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

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

Beispiele

A Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

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.

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

Die 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

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

Die Prüfsubstanzen wurden in unterschiedlichen Konzentrationen in DMSO gelöst und für 10 Minuten mit humanem FXa (0,5 nmol/l gelöst in 50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 150 mmol/l NaCl, 0,1 % BSA (bovine serum albumine), pH = 8,3) bei 25°C inkubiert. Als Kontrolle dient reines DMSO. Anschließend wurde das chromogene Substrat (150 µmol/l Pefachrome® FXa von der Firma Pentapharm) hinzugefügt. Nach 20 Minuten Inkubationsdauer bei 25°C wurde die Extinktion bei 405 nm bestimmt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC_{50}-Werte berechnet.

a.2) Bestimmung der Selektivität

Zum Nachweis der selektiven FXa-Inhibition wurden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung anderer humaner Serinproteasen wie Thrombin, Trypsin, Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität von Thrombin (75 mU/ml), Trypsin (500 mU/ml) und Plasmin (3,2 nmol/l) wurden diese Enzyme in Tris-Puffer (100 mmol/l, 20 mmol/l $CaCl_2$, pH = 8,0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsubstanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe der entsprechenden spezifischen chromogenen Substrate (Chromozym Thrombin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin® von der Firma Boehringer Mannheim) die enzymatische Reaktion gestartet und die Extinktion nach 20 Minuten bei 405 nm bestimmt. Alle Bestimmungen wurden bei 37°C durchgeführt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollproben ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC_{50}-Werte berechnet.

a.3) Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung

Die antikoagulatorische Wirkung der Prüfsubstanzen wurde in vitro in Humanplasma bestimmt. Dazu wurde Humanblut unter Verwendung einer 0,11 molaren Natriumcitrat-Lösung als Vorlage in einem Mischungsverhältnis Natriumcitrat/Blut 1/9 abgenommen. Das Blut wurde unmittelbar nach der Abnahme gut gemischt und 10 Minuten bei ca. 2000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert. Die Prothrombinzeit (PT, Synonyme: Thromboplastinzeit, Quick-Test) wurde in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Neoplastin® von der Firma Boehringer Mannheim) bestimmt. Die Testverbindungen wurden 10 Minuten bei 37°C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe von Thromboplastin die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wurde die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdoppelung der Prothrombinzeit bewirkt.

b) Bestimmung der antithrombotischen Wirkung (in vivo)

b.1) Arteriovenöses Shunt-Modell (Ratte)

Nüchterne männliche Ratten (Stamm: HSD CPB:WU) mit einem Gewicht von 200-250 g wurden mit einer Rompun/Ketavet Lösung narkotisiert (12 mg/kg/50 mg/kg). Die Thrombusbildung wurde in einem arteriovenösen Shunt in Anlehnung an die von Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214 beschriebene Methode ausgelöst. Dazu wurden die linke Vena jugularis und die rechte Arteria carotis freipräpariert. Ein extracorporaler Shunt wurde mittels eines 10 cm langen Polyethylenschlauchs (PE 60) zwischen den beiden Gefäßen gelegt. Dieser

Polyethylenschlauch war in der Mitte in einen weiteren 3 cm langen Polyethylenschlauch (PE 160), der zur Erzeugung einer thrombogenen Oberfläche einen aufgerauhten und zu einer Schlinge gelegten Nylonfaden enthielt, eingebunden. Der extrakorporale Kreislauf wurde 15 Minuten lang aufrechterhalten. Dann wurde der Shunt entfernt und der Nylonfaden mit dem Thrombus sofort gewogen. Das Leergewicht des Nylonfadens war vor Versuchsbeginn ermittelt worden. Die Prüfsubstanzen wurden vor Anlegung des extrakorporalen Kreislaufs entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht. 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

b.2) Arterielles Thrombose-Modell (Ratte)

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

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

b.3) Venöses Thrombose-Modell (Ratte)

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

B Herstellungbeispiele

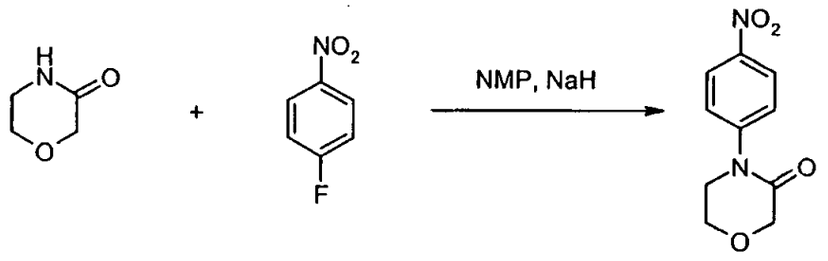
Ausgangsverbindungen

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.

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; Acbischer 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).

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



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 Raumtemperatur 282 g (2 mol) 4-Fluornitrobenzol innerhalb von 1 h zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht nachgerührt. 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.

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

MS (r.I.%) = 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

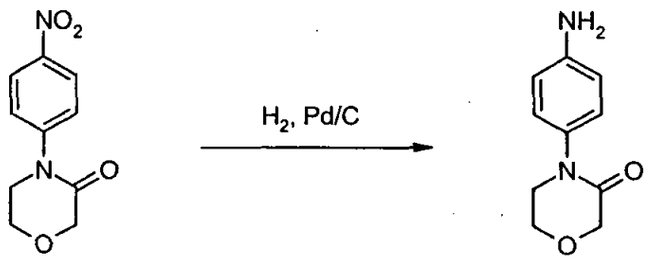
4-(N-Piperidonyl)nitrobenzol

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.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 3,67 (m, 2 H, CH_2CH_2), 3,99 (m, 2 H, CH_2CH_2), 4,27 (s, 2 H, CH_2CO), 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

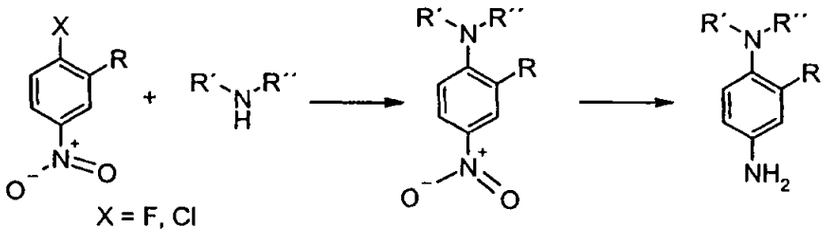
4-(N-Piperidonyl)anilin

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 gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird das Reaktionsgemisch mit Ether verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeengt. 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 (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 auf Kohle (10%) versetzt und über Nacht unter Wasserstoff Normaldruck gerührt. Dann wird filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

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 eingeengt. Der Rückstand wird mit Essigester und 2N Natronlauge extraktiv aufgearbeitet. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

III-1. Tert.-butyl-1-(4-aminophenyl)-L-prolinat

MS (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

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);

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.

III-6. [1-(4-Aminophenyl)-3-piperidinyl]methanol

MS (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.

III-8. Ethyl-1-(4-aminophenyl)-2-piperidincarboxylat

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

III-9. [1-(4-Aminophenyl)-2-pyrrolidinyl]methanol

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.79 min.

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);

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.

III-12. 3-Chloro-4-(1-pyrrolidinyl)anilin

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.78 min.

III.-13. 5-Amino-2-(4-morpholinyl)benzamid

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.

III-14. 3-Methoxy-4-(4-morpholinyl)anilin

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

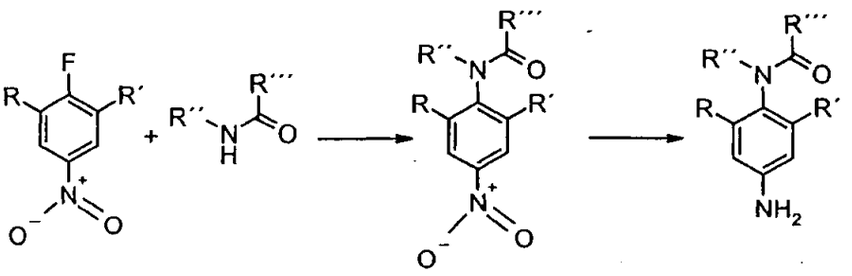
HPLC (Methode 4): rt = 0.67 min.

III-15. 1-[5-Amino-2-(4-morpholinyl)phenyl]ethanon

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

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



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 eingeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) gereinigt werden.

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

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 eingeengt. Der Rückstand wird mit Essigester und 2N Natronlauge extraktiv aufgearbeitet. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

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

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

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);

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.

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);

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);

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):

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 0 350 002):

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

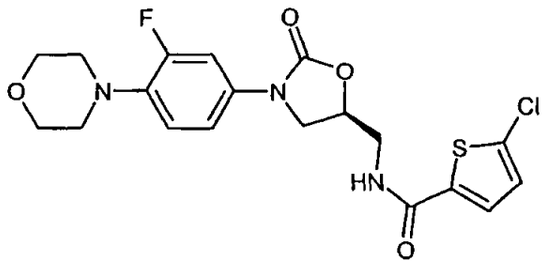
HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

Synthesebeispiele

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

Beispiel 1

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



(5S)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 673) (0.45 g, 1.52 mmol), 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.25 g, 1.52 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol Hydrat (HOBT) (0.3 g, 1.3 Äquivalente) werden in 9.9 ml DMF gelöst. Man gibt 0.31 g (1.98 mmol, 1.3 Äquivalente) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.39 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.

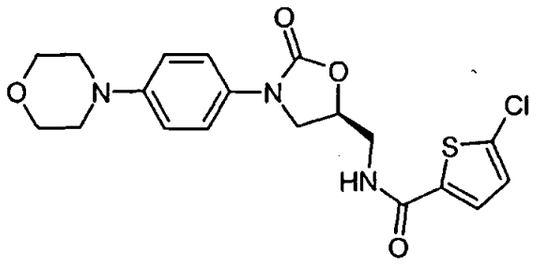
R_f (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.29 (Edukt = 0.0);

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

^{1}H-NMR (d_6-DMSO, 300 MHz) 2.95 (m, 4H), 3.6 (t, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.8 (dd, 1H), 4.12 (t, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.15-7.2 (m, 3H), 7.45 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.95 (t, 1H).

Beispiel 2

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



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

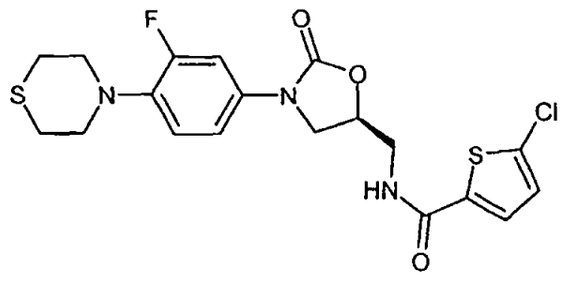
Smp.: 198°C;

IC_{50}-Wert = 43 nM;

R_f (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.24.

Beispiel 3

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



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

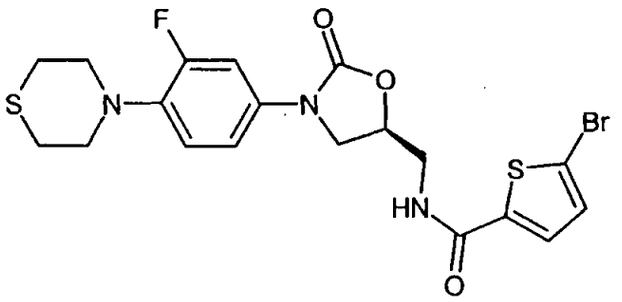
Smp.: 193°C;

Ausbeute: 82 %;

R_f (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.47 (Edukt = 0.0).

Beispiel 4

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

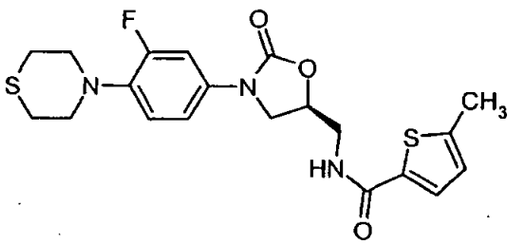


wird analog aus 5-Bromthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 200°C.

Beispiel 5

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

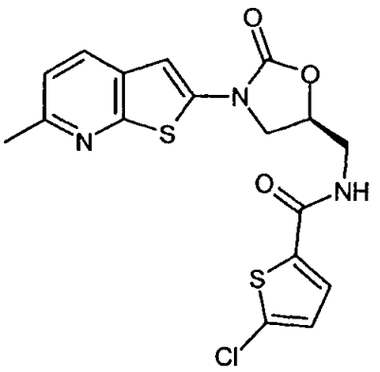


wird analog aus 5-Methylthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 167°C.

Beispiel 6

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

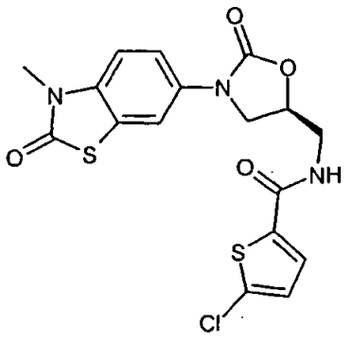


wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP 0 785 200) erhalten.

Smp.: 247°C.

Beispiel 7

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

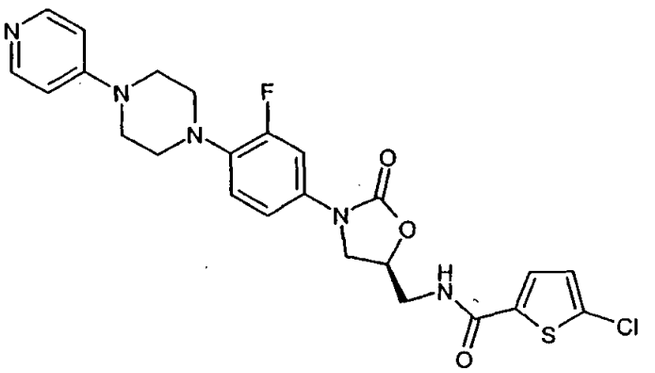


wird analog aus 6-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-on (Herstellung siehe EP 0 738 726) erhalten.

Smp.: 217°C.

Beispiel 8

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

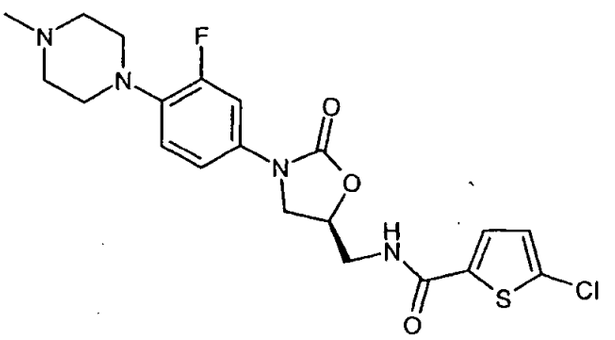


wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino] phenyl}-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung analog J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. **1998**, 41, 3727) erhalten.

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

Beispiel 9

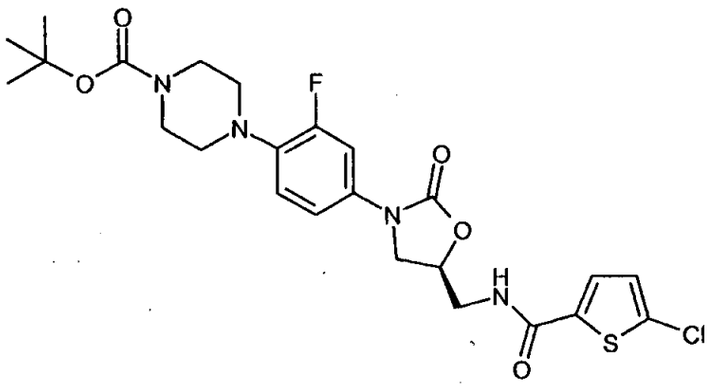
5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid



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

Beispiel 10

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



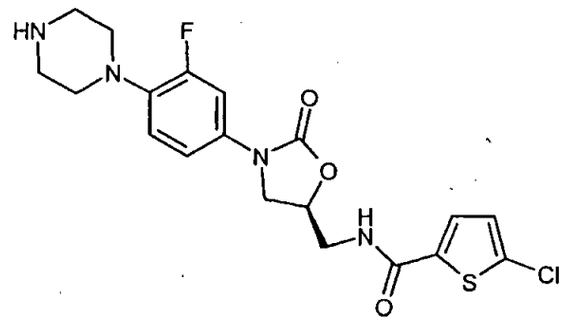
wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe bereits zitierte WO 93/23384) erhalten.

Smp.: 184°C;

R_f (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.42.

Beispiel 11

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



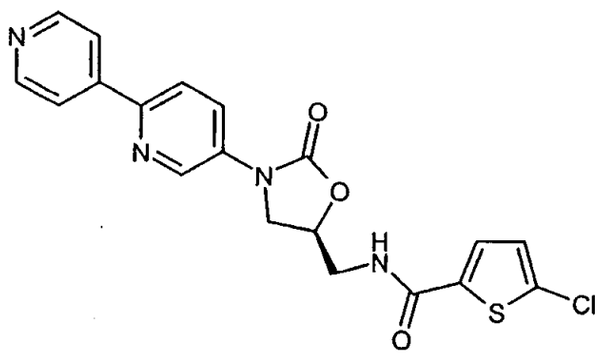
wird durch Umsetzung von Beispiel 12 mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid erhalten.

IC_{50}-Wert = 140 nM;

^{1}H-NMR [d_6-DMSO]: 3.01-3.25 (m, 8H), 3.5-3.65 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 1H), 4.05-4.2 (m, 1H), 4.75-4.9 (m, 1H), 7.05-7.25 (m, 3H), 7.5 (dd, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.4 (broad s, 1H), 9.0 (t, 1H).

Beispiel 12

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



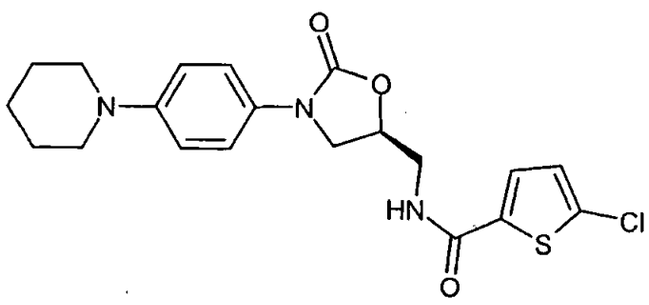
wird analog aus (5S)-5-Aminomethyl-3-(2,4`-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP 0 789 026) erhalten.

R_f (SiO_2, Essigester/Ethanol 1:2) = 0.6;

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

Beispiel 13

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



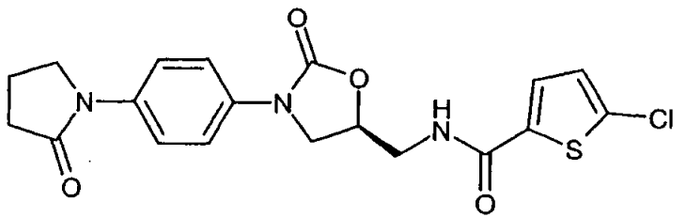
wird aus 5-(Hydroxymethyl)-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe DE 2708236) nach Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure erhalten.

R_f (SiO_2, Essigester/Toluol 1:1) = 0.31;

Smp. 205°C.

Beispiel 17

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



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

Smp.: 229°C;

R_f-Wert (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.05 (Edukt: = 0.0);

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

^{1}H-NMR (d_6-DMSO, 300 MHz): 2.05 (m,2H), 2.45 (m,2H), 3.6 (t,2H), 3.77-3.85 (m,3H), 4.15(t,1H), 4.75-4.85 (m,1H), 7.2 (d,1H), 7.5 (d,2H), 7.65 (d,2H), 7.69 (d,1H), 8.96 (t,1H).

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

4 g (22.7 mmol) 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on und 3.6 ml (28.4 mmol) N,N-Dimethylanilin werden in 107 ml Tetrahydrofuran bei -20°C langsam mit 4.27 g (25.03 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Man rührt 30 Minuten bei -20°C und lässt das Ganze anschließend auf Raumtemperatur kommen. Man gibt 0.5 l Essigester hinzu und wäscht die organische Phase mit 0.5 l gesättigter NaCl-Lösung. Man trocknet die abgetrennte organische Phase mit $MgSO_4$ und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben und abgesaugt. Man erhält 5.2 g (73.8 % d.Th.) Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbamat als helle beige Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 174°C.

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

Man lässt das Ganze über Nacht auf Raumtemperatur kommen, gibt zu dem Ansatz 200 ml Wasser und verdampft den THF-Anteil im Vakuum. Der wässrige Rückstand wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man verreibt den Rückstand mit 500 ml Diethylether und saugt die ausgefallenen Kristalle im Vakuum ab.

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

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

Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase nochmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Anschließend wird der Rückstand (1.67 g) in 70 ml Acetonitril gelöst, mit 2.62 g

(14.16 mmol) Phthalimidkalium versetzt und in einem geschlossenen Gefäß in einem Mikrowellenofen 45 Minuten lang bei 180°C gerührt.

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

Die Endstufe, das 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid, wird hergestellt, indem 0.32 g (1.16 mmol) des oben dargestellten (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-ons, 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.19 g; 1.16 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat (HOBT) (0.23 g, 1.51 mmol) in 7.6 ml DMF gelöst werden. Man gibt 0.29 g (1.51 mmol) N`-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.3 g (0.4 ml; 2.32 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur.

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

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 18

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

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

IC_{50}=40 nM;

Smp.: 216°C;

R_f-Wert (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.31 [Edukt: = 0.0].

Beispiel 19

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

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

IC_{50}=270 nM;

Smp.: 181°C;

R_f-Wert (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.25 [Edukt: = 0.0].

Beispiel 36

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

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).

IC_{50}: 1.26 µM

Beispiel 37

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

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), Cl_2-Muster;

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

IC_{50}: 33 nM

Beispiel 38

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

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).

IC_{50}: 2 µM

Beispiel 39

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

ausgehend von 4-(1-Azetidinylsulfonyl)anilin:

MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 473 ($[M+NH_4]^+$, 100), Cl-Muster;

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

IC_{50}: 0.84 µM

Beispiel 40

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

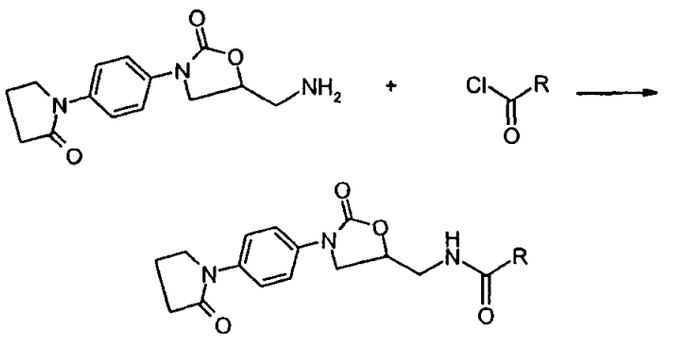
ausgehend von 4-Amino-*N*,*N*-dimethylbenzolsulfonamid (I.K.Khanna *et al. J.Med.Chem.* **1997**, *40*, 1619):

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

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

IC_{50}: 90 nM

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



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 eingeengt. Das erhaltene Produkt wird gegebenenfalls durch präparative RP-HPLC gereinigt.

Auf analoge Weise wurde hergestellt:

Beispiel 41

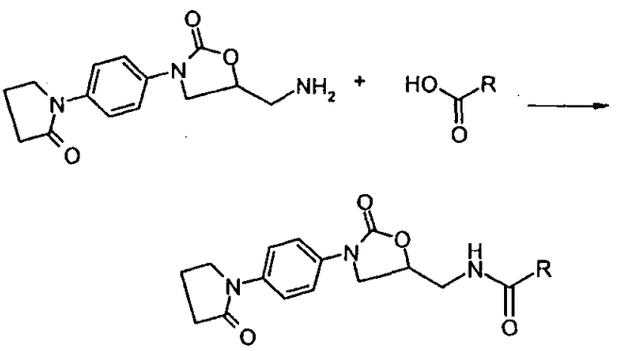
***N*-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

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

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

IC_{50}: 1.3 µM

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



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-pyrrolidinyl)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 eingeengt wird. Das erhaltene Produkt wird gegebenenfalls durch präparative RP-HPLC gereinigt.

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 42

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

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

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

IC_{50}: 0.16 µM

Beispiel 43

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

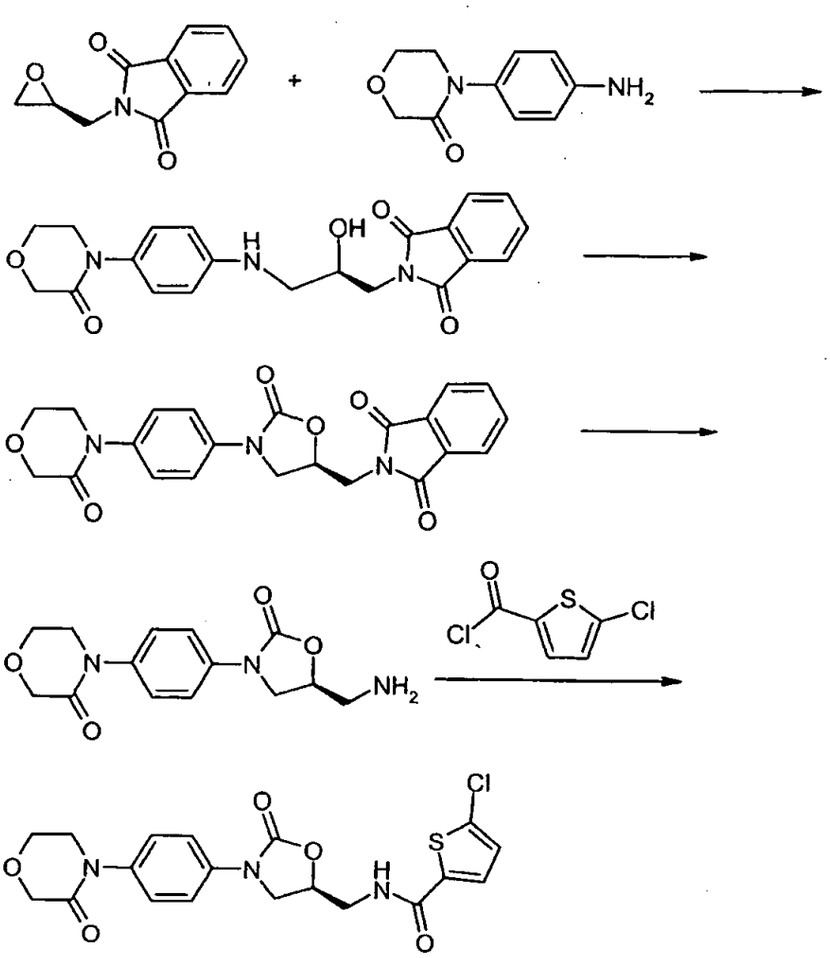
LC-MS : m/z (%) = 466 (M+H, 100);

LC-MS (Methode 5): rt (%) = 3.48 (78).

IC_{50}: 0.014 µM

Beispiel 44

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



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

Eine Suspension von 2-[(2*S*)-2-Oxiranylmethyl]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-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 eingeengt und nach Zugabe einer zweiten Portion 2-[(2*S*)-2-Oxiranylmethyl]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion (2.84 g, 14.0 mmol) in Ethanol-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);

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:

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 gerührt (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 gerührt. Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, mit Tetrahydrofuran gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt 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);

HPLC (Methode 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-thiophencarboxamid:

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 eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

Zu einer Lösung des Amins in Pyridin (90 ml) wird unter Argon bei 0°C 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid (2.29 g, 12.7 mmol) getropft. Die Eiskühlung wird entfernt und das Reaktionsgemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Wasser versetzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Gesamtausbeute: 3.92 g, 86 % der Theorie.

Smp: 232-233°C;

^{1}H NMR (DMSO-d^6, 200 MHz): 9.05-8.90 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.93-4.75 (m, 1H), 4.27-4.12 (m, 3H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.91-3.79 (dd, *J* = 6.1 Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H);

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

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

$[\alpha]^{21}_D$ = -38° (c 0.2985, DMSO); ee: 99 %.

IC_{50}: 0.7 nM

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

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 ([2M+H]$^+$, 100), 416 ([M+H]$^+$, 66);

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

IC_{50}: 4.2 nM

Beispiel 46

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

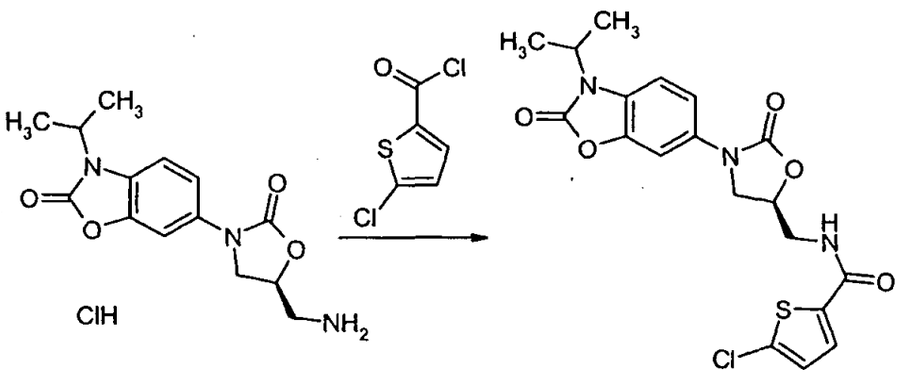
MS (ESI): m/z (%) = 480 ($[M+H]^+$, 100, Br-Muster);

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

IC_{50}: 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

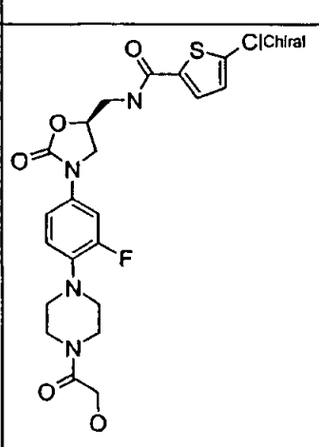
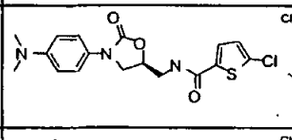
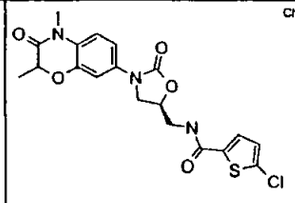
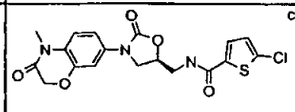
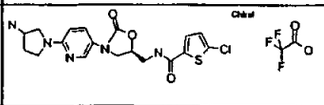
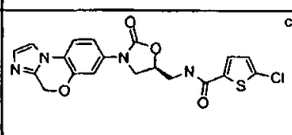


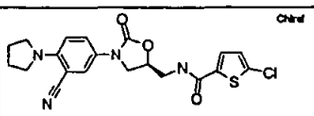
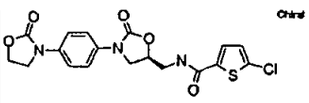
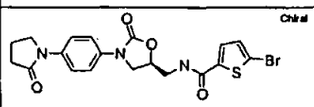
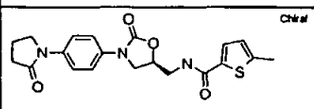
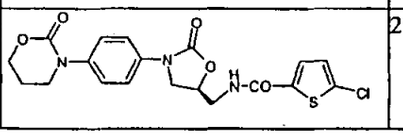
200 mg (0.61 mmol) 6-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-isopropyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on Hydrochlorid (EP 0 738 726) werden in 5 ml Tetrahydrofuran suspendiert und mit 0.26 ml (1.83 mmol) Triethylamin und 132 mg (0.73 mmol) 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingeengt. 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.

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.78 min.

In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

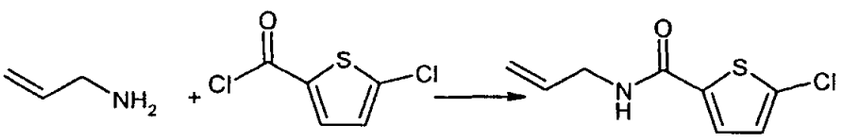
Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC_{50} [µM]
48		210	0,12
49		234	0,074
50		195	1,15
51		212	1,19
52		160	0,19
53		MS (ESI): m/z (%) = 431 ([M+H]$^+$, 100), Cl-Muster	0,74

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		218	0,004
57		226	0,58
255		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.

Beispiel 20

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



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

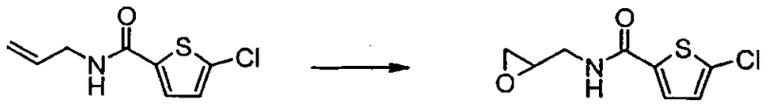
Ausbeute: 7.20 g (99 % der Theorie);

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

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

Beispiel 21

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



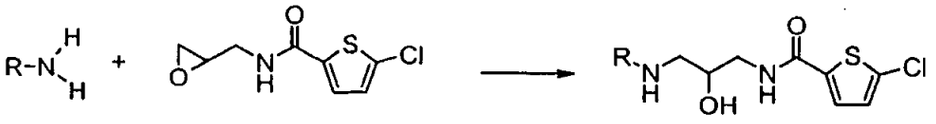
Eine eisgekühlte Lösung von 2.0 g (9.92 mmol) *N*-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid in 10 ml Dichlormethan wird mit meta-Chlorperbenzoesäure (3.83 g, ca. 60 %ig) versetzt. Die Mischung wird über Nacht gerührt, dabei Erwärmung auf Raumtemperatur, und anschließend mit 10% Natriumhydrogensulfat-Lösung gewaschen (dreimal). Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (zweimal) und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Produkt wird mittels Chromatographie an Silicagel (Cyclohexan/Essigester 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 837 mg (39 % der Theorie);

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

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

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



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

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 22

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

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

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

Beispiel 23

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

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

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

Beispiel 24

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

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

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

Beispiel 25

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

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

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

Beispiel 26

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

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

HPLC (Methode 4): rt (%) = 3.76 min (94.2).

Beispiel 58

***tert*-Butyl-4-[(3-{[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-2-hydroxypropyl)amino]-benzylcarbamat**

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

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

***tert*-Butyl-4-[(3-{[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-2-hydroxypropyl)amino]phenyl-carbamat**

Ausgehend von *N-tert.*-Butyloxycarbonyl-1,4-phenylendiamin:

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

HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.06 (100).

Beispiel 60

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

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

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

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

Beispiel 61

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.

Beispiel 62

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

ausgehend von Anilin:

MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 311 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster;

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

Beispiel 63

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).

Beispiel 64

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

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

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);

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

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.

Beispiel 67

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.39 min.

Beispiel 69

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.

Beispiel 70

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

Beispiel 71

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

Beispiel 73

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): rt = 2.49 min.

Beispiel 74

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.02 min.

Beispiel 75

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): rt = 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

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

HPLC (Methode 5): rt = 1.74 min.

Beispiel 77

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.

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);

HPLC (Methode 4): rt = 3.50 min.

Beispiel 79

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.37 min.

Beispiel 81

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): rt = 2.86 min.

Beispiel 82

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.10 min.

Beispiel 83

5-Chloro-N-(3-{[3-chloro-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.49 min.

Beispiel 84

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.39 min.

Beispiel 85

5-Chloro-N-(3-{[3,5-dimethyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.84 min.

Beispiel 86

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

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-morpholinyl)phenyl]amino}propyl)-2-thiophencarboxamid

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.46 min.

Beispiel 89

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.

Beispiel 90

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.48 min.

Beispiel 91a

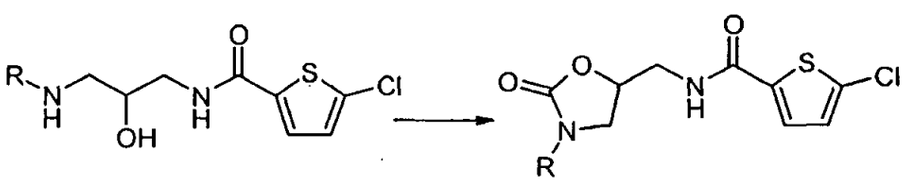
5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}amino)propyl]-2-thiophencarboxamid

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): rt = 2.66 min.

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 eingeengt wird. Das Produkt kann durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan-Methanol-Gemische oder Cyclohexan-Essigester-Gemische) gereinigt werden.

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 27

***N*-[(3-Benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

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

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

Beispiel 28

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

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

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

Beispiel 29

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 4.12 min

Beispiel 30

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

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

HPLC (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]benzylcarbamat**

ausgehend von Beispiel 58:

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

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

Beispiel 93

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

ausgehend von Beispiel 59:

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

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

Beispiel 94

***tert*-Butyl-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methylcarbamat**

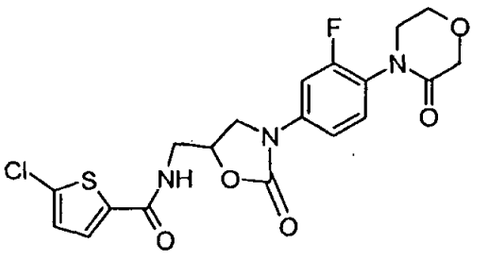
ausgehend von Beispiel 60:

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



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 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.

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

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).

IC_{50}: 2 µM

Beispiel 97

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

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).

IC_{50}: 1.4 nM

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:

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

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

IC_{50}: 50 nM

Beispiel 99

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.

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

MS (ESI): m/z (%) = 404 (M+H, 45), 445 (M+H+MeCN, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.77 min.

Beispiel 101

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.

Beispiel 102

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.51 min.

Beispiel 103

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.44 min.

Beispiel 105

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.

Beispiel 106

5-Chloro-N-[(3-{4-[3-(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 = 2.53 min.

Beispiel 107

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-piperidincarboxylat

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

HPLC (Methode 5): rt = 4.35 min.

Beispiel 109

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): rt = 2.98 min.

Beispiel 110

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 4.63 min.

Beispiel 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-thiophencarboxamid

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.56 min.

Beispiel 112

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.64 min.

Beispiel 113

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.

Beispiel 114

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

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.27 min.

Beispiel 117

5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(1-pyrrolidinyl)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.

Beispiel 118

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.49 min.

Beispiel 119

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.07 min.

Beispiel 121

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.

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);

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.59 min.

Beispiel 125

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.

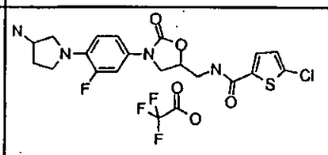
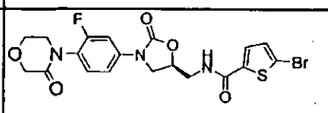
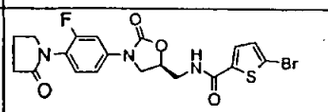
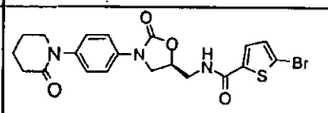
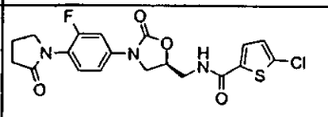
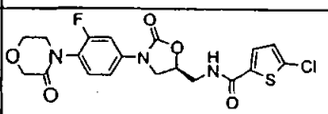
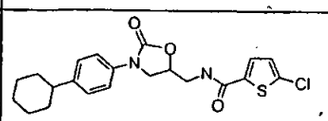
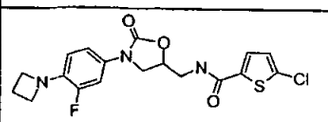
Beispiel 125a

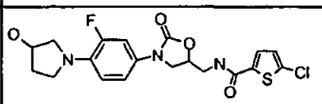
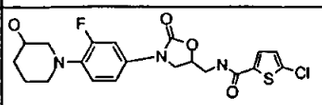
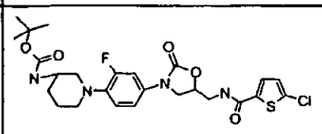
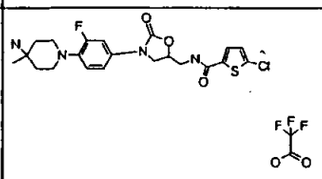
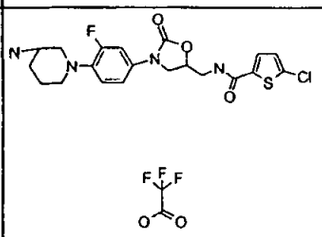
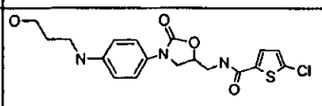
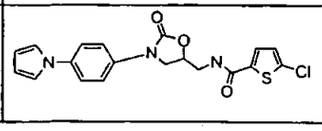
5-Chloro-N-[(2-oxo-3-{4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

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:

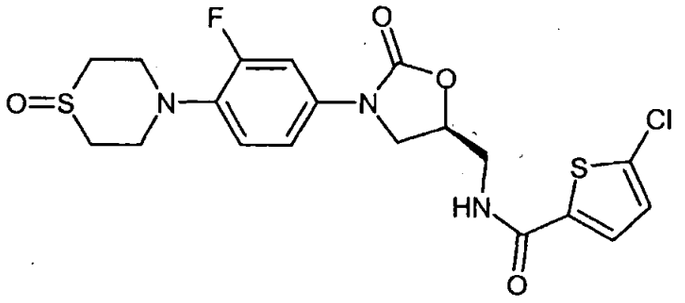
Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC_{50} [µM]
126		229Z	0,013
127		159	0,0007
128		198	0,002
129		196	0,001
130		206	0,0033
130a		194	
131		195	0,85
132		206	0,12

Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC_{50} [µM]
133		217	0,062
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-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1-oxo-1[lambda]^4,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid



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

Smp.: 257°C;

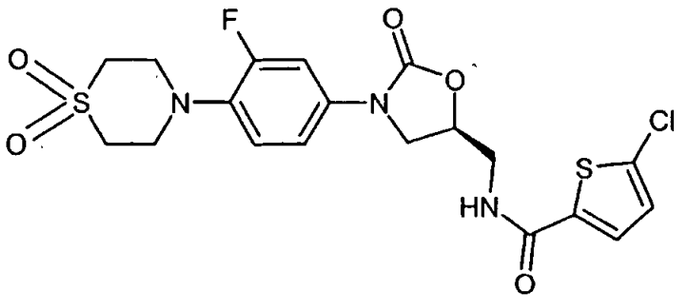
R_f (Kieselgel, Toluol/Essigester 1:1) = 0.54 (Edukt = 0.46);

IC_{50}-Wert = 1.1 µM;

MS (DCI) 489 ($M+NH_4$), Cl-Muster.

Beispiel 15

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



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

Smp.: 238°C;

R_f (Toluol/Essigester 1:1) = 0.14 (Edukt = 0.46);

IC_{50}-Wert = 210 nM;

MS (DCI): 505 ($M+NH_4$), Cl-Muster.

Beispiel 16

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

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%).

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

Das jeweilige cyanomethylphenylsubstituierte 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) wird zusammen mit Triethylamin (8.0 eq.) für ein bis zwei Tage bei RT in einer gesättigten Lösung von Schwefelwasserstoff in Pyridin gerührt (ca. 0.05 – 0.1 mol/l). Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat (EtOAc) verdünnt und mit 2 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird mit $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft.

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

Der Rückstand wird in Methanol gelöst (0.01-0.1 mol/l) und zur Darstellung der unsubstituierten Amidine mit Ammoniumacetat (3 eq.) und Ammoniumchlorid (2 eq.) versetzt. Zur Darstellung der substituierten Amidinderivate werden primäre oder sekundäre Amine (1.5 eq.) und Essigsäure (2 eq.) zu der methanolischen Lösung gegeben. Nach 5-30 h wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an einer RP8-Kieselgel-Säule gereinigt (Wasser/Acetonitril 9/1-1/1 + 0.1% Trifluoressigsäure).

Auf 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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.63 min

Beispiel 32:

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.61 min

Beispiel 33:

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

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

HPLC (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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.82 min

Beispiel 35:

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.60 min

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

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.83 min

Beispiel 143

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

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);

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.83 min

Beispiel 147

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

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

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



Zu einer eisgekühlten Lösung einer *tert.*-Butyloxycarbonyl- (Boc) geschützten Verbindung in Chloroform oder Dichlormethan (ca.0.1 bis 0.3 mol/l) wird wässrige Trifluoressigsäure (TFA, ca. 90 %) getropft. Nach ca. 15 min wird die Eiskühlung entfernt und die Mischung ca. 2-3 h bei

Raumtemperatur gerührt, bevor die Lösung eingeengt und am Hochvakuum getrocknet wird. Der Rückstand wird in Dichlormethan oder Dichlormethan/Methanol aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- oder 1N Natriumhydroxid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird 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 ($M-NH_2$, 25), 305 (100);

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

IC_{50}: 2.2 µM

Beispiel 149

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

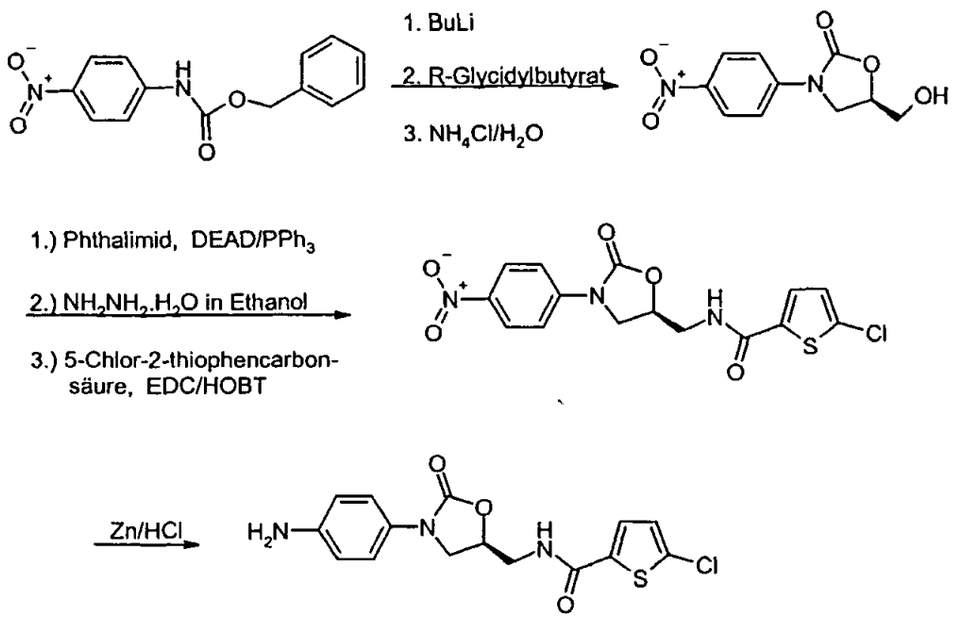
ausgehend von Beispiel 93:

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

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

IC_{50}: 2 µM

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



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): rt (%) = 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 (M+H, 100);

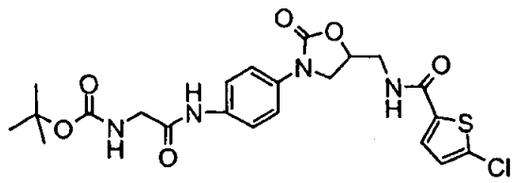
HPLC (Methode 3): rt (%) = 2.99 (100).

IC_{50}: 2 µM

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

Beispiel 152

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



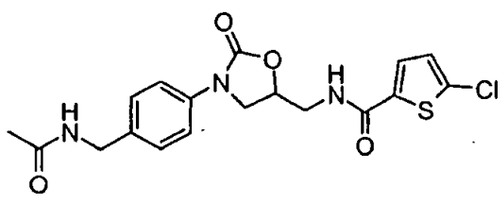
Zu einer Lösung von 751 mg (4.3 mmol) Boc-Glycin, 870 mg (6.4 mmol) HOBT (1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H_2O), 1790 mg (4.7 mmol) HBTU [O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetramethyluroniumhexafluorophosphat] und 1.41 ml (12.9 mmol) *N*-Methylmorpholin in 15 ml DMF/CH_2Cl_2 (1:1) werden bei 0°C 754 mg (2.1 mmol) *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid (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, NH_3): m/z (%) = 526 ($M+NH_4$, 100);

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**



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 gerührt. Nach Zusetzen von Ether und Kristallisation wird das Produkt gewonnen. Ausbeute: 30 mg (87 % der Theorie),

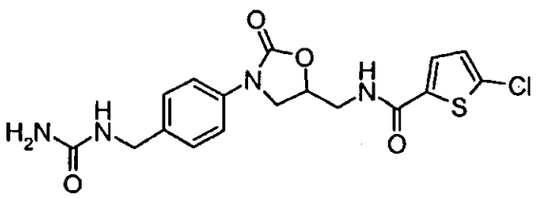
MS (ESI): m/z (%) = 408 (M+H, 18), 305 (85);

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

IC_{50}: 0.6 µM

Beispiel 154

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



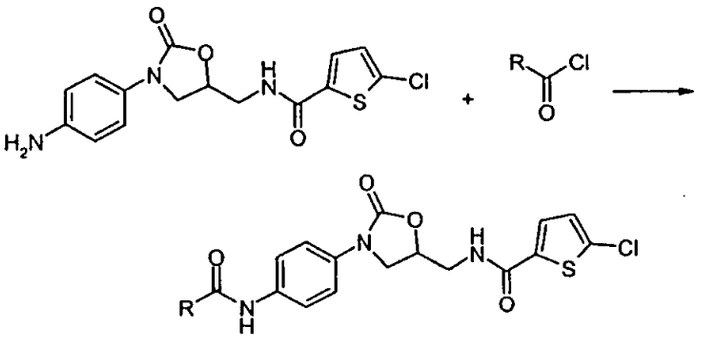
Zu einer Mischung von 30 mg (0.082 mmol) *N*-({3-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 148) in 1.0 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 0.19 ml (0.82 mmol) Trimethylsilylisocyanat getropft. Es wird über Nacht gerührt, bevor nach Zusatz 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);

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

IC_{50}: 1.3 µM

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



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. Gegebenenfalls 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-thiophencarboxamid**

LC-MS: m/z (%) = 394 (M+H, 100);.

LC-MS (Methode 6): rt (%) = 3.25 (100).

IC_{50}: 1.2 µM

Beispiel 156

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).

IC_{50}: 1.3 µM

Beispiel 157

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

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

LC-MS (Methode 6): rt (%) = 3.39 (100).

IC_{50}: 0.73 µM

Beispiel 158

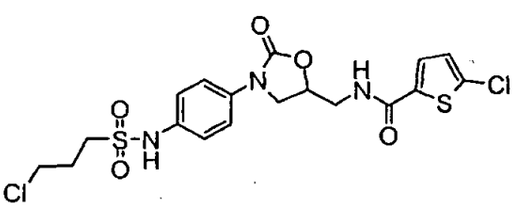
***N*-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3,5-dimethyl-4-isoxazolcarboxamid**

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

IC_{50}: 0.46 µM

Beispiel 159

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



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 eingeengt. Das Produkt wird durch präparative RP-HPLC gereinigt. Ausbeute: 19.6 mg (40 % der Theorie),

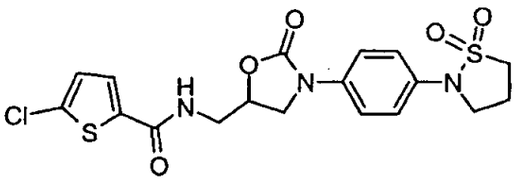
LC-MS: m/z (%) = 492 (M+H, 100);

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

IC_{50}: 1.7 µM

Beispiel 160

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



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 2 h auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch präparative Dünnschichtchromatographie (Silicagel, Dichlormethan/Methanol, 95:5) gereinigt. Ausbeute: 1.8 mg (14.4 % der Theorie),

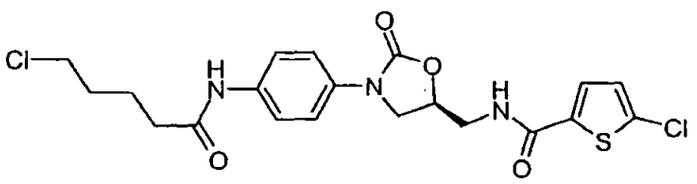
MS (ESI): m/z (%) = 456 (M+H, 15), 412 (100);

LC-MS (Methode 4): rt (%) = 3.81 (90).

IC_{50}: 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

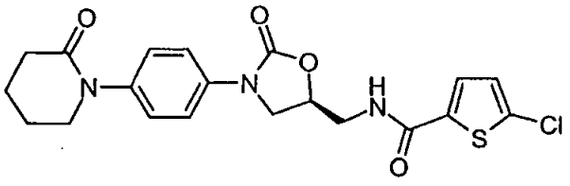


0.5 g (1.29 mmol) N-{[(5S)-3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 149) werden in 27 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 0.2 g (1,29 mmol) 5-Chlorvaleriansäurechlorid sowie 0.395 ml (2.83 mmol) Triethylamin versetzt. Man dampft den Ansatz im Vakuum ein und chromatographiert auf Kieselgel mit einem Toluol/Essigester=1:1 -> Essigester-Gradienten. Man erhält 315 mg (52% d.Th.) eines Feststoffs.

Smp.: 211°C.

Beispiel 162

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



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.

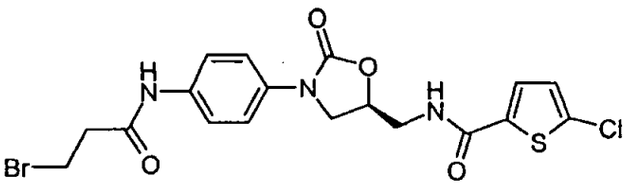
Smp.: 205°C;

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).

IC_{50}: 2.8 nM

Beispiel 163

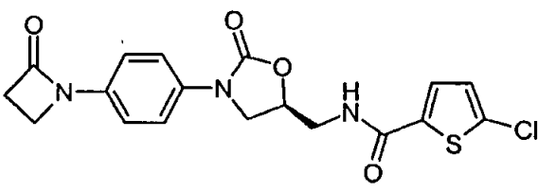
5-Chloro-N-[((5S)-3-{4-[(3-bromopropionyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid



wird in analoger Weise aus Beispiel 149 erhalten.

Beispiel 164

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



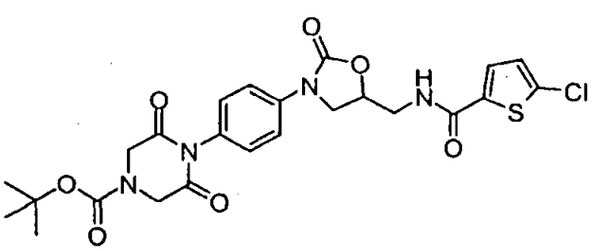
wird in analoger Weise durch Cyclisierung der offenkettigen Bromopropionylverbindung aus Beispiel 163 mittels NaH/DMSO erhalten.

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

IC_{50}: 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**



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 eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan/Methanol 98:2) gereinigt. Ausbeute: 134 mg (29 % der Theorie);

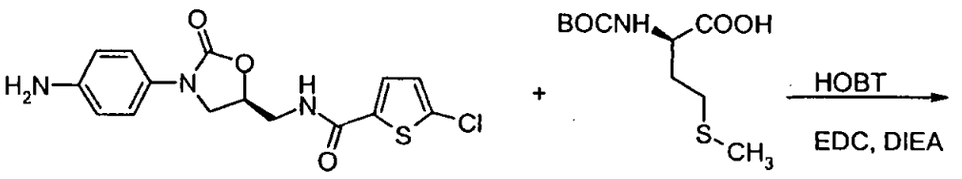
MS (ESI): m/z (%) = 571 (M+Na, 82), 493 (100);

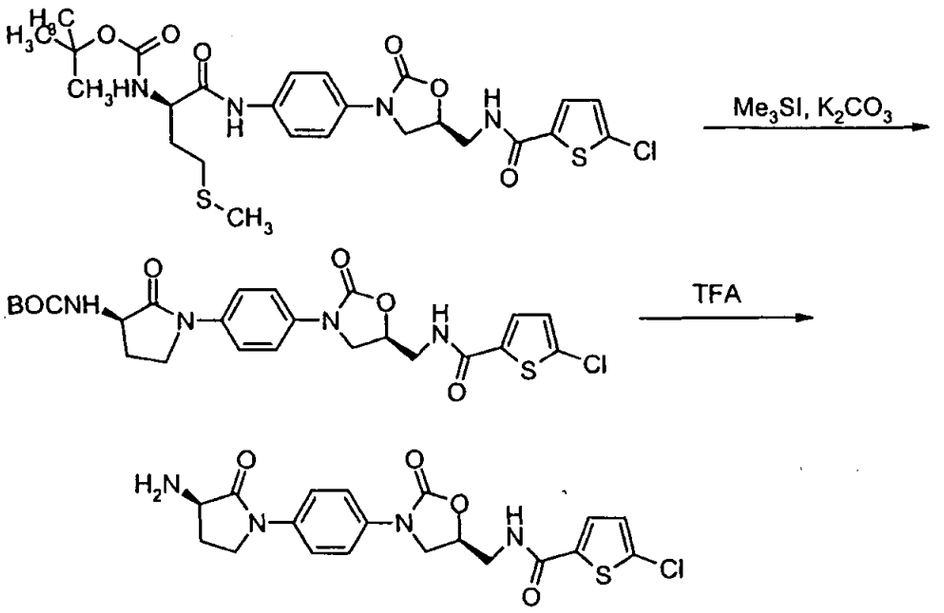
HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.39 (90).

IC_{50}: 2 µM

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.

R_f (SiO_2, Toluol/Essigester=1:1):0.2.

^{1}H-NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ=1.4 (s,1H,BOC), 1.88-1.95 (m,2H), 2.08 (s,3H,SMe), 2.4-2.5 (m,2H, 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, $CH_2N\underline{H}CO$), 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-pyrrolidinylcarbamat

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.

^{1}H-NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ =1.4 (s,1H,BOC), 1.88-2.05 (m,1H), 2.3-2.4 (m,1H), 3.7-3.8 (m,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).

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

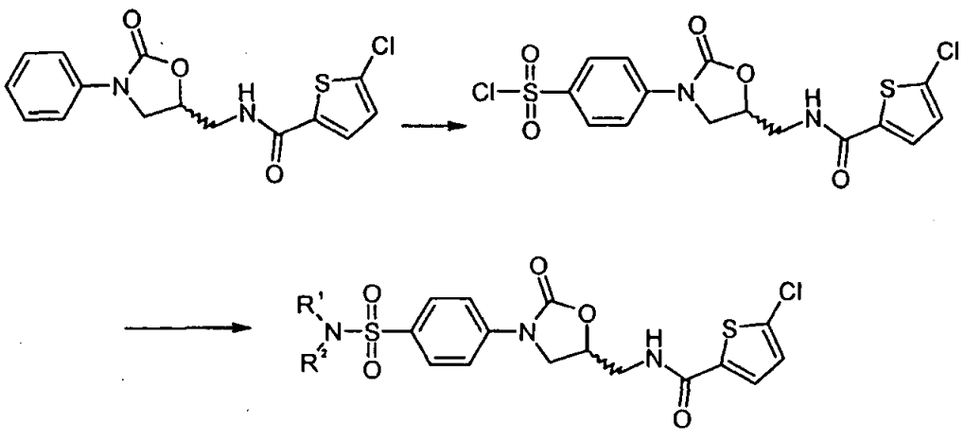
Man suspendiert 97 mg (0.181 mmol) tert-butyl (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrrolidinylcarbamat in 4 ml Methylenchlorid, gibt 1.5 ml Trifluoressigsäure hinzu und rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur. Anschließend wird im Vakuum 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.).

R_f (SiO_2,EtOH/TEA=17:1) 0.19.

^{1}H-NMR (300 MHz, d_6-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:

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



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

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.

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

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

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

IC_{50}: 0.5 µM

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;

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

MS (ESI): m/z (%) = 484 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 2): rt (%) = 4.4 (100).

Beispiel 170

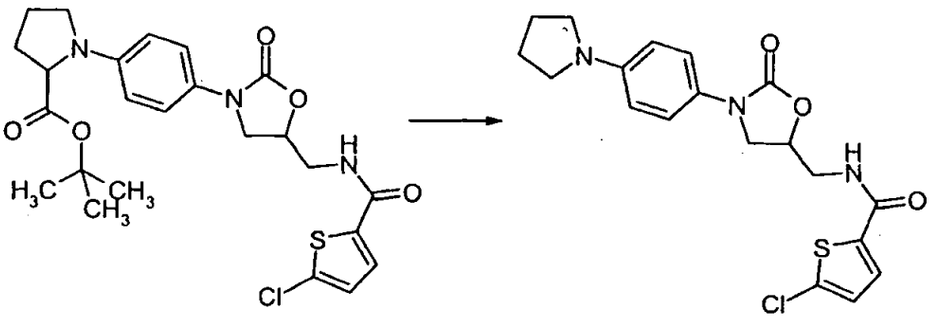
5-Chloro-*N*-[(3-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

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

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.9 (100).

Beispiel 171

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



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 gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch eingeengt und mit Ether und 2 N Natronlauge verrührt. Die wässrige Phase wird eingeengt und mit Ether und 2 N Salzsäure verrührt. Die organische Phase dieser Extraktion wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (CH_2Cl_2/EtOH/konz. wässr. NH_3-Lsg. = 100/1/0.1 bis 20/1/0.1).

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.81 min.

<u>HPLC-Parameter und LC-MS Parameter der in den vorrangegangenen Beispielen angegebenen HPLC- und LC-MS-Daten (die Einheit der Retentionszeit (rt) ist Minuten):</u>

[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: -> 0.5 min 98%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A

[2] Säule: Kromasil C18 60*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 $mlmin^{-1}$, Eluent: A = 0.01 M H_3PO_4, B = CH_3CN, Gradient: -> 0.5 min 90%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A

[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: -> 0.5 min 98%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A

[4] Säule: Symmetry C18 2.1x150 mm, Säulenofen: 50°C, Fluss = 0.6 $mlmin^{-1}$, Eluent: A = 0.6 g 30%ige HCl/l Wasser, B = CH_3CN, Gradient: 0.0 min 90%A -> 4.0 min 10%A ->9 min 10%A

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

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 ml min^{-1}, Eluent A = CH_3CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A -> 4 min 90% A -> 6 min 90% A

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

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 $mlmin^{-1}$, Eluent A = CH_3CN + 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

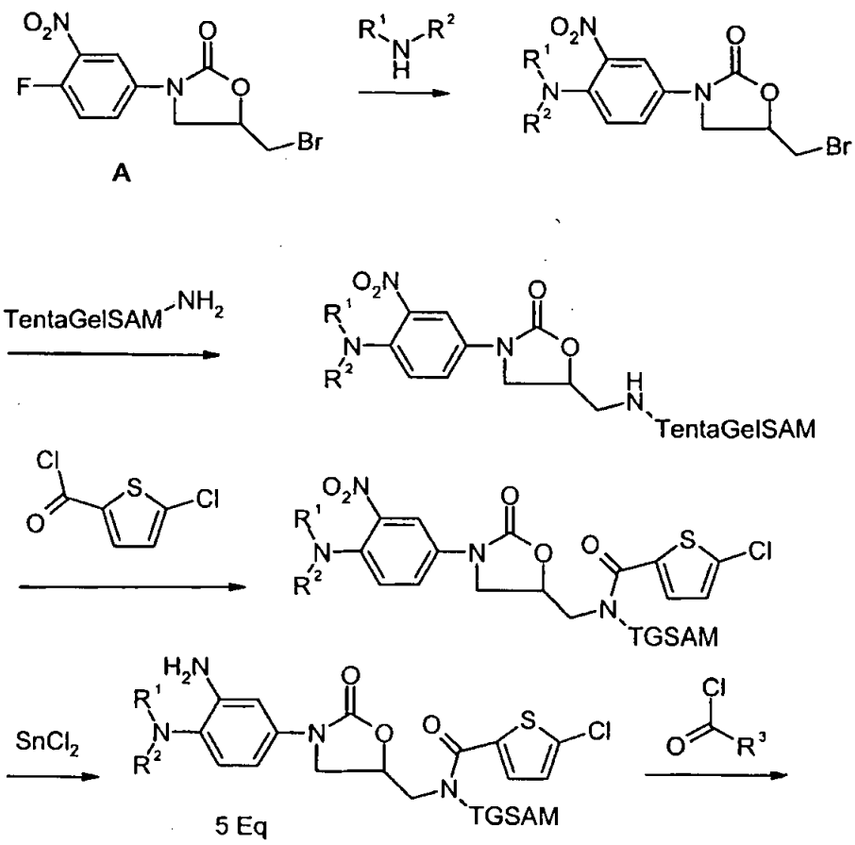
Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 $mlmin^{-1}$, Eluent A = CH_3CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5% A -> 1 min 5% A -> 5 min 90% A -> 6 min 90% A

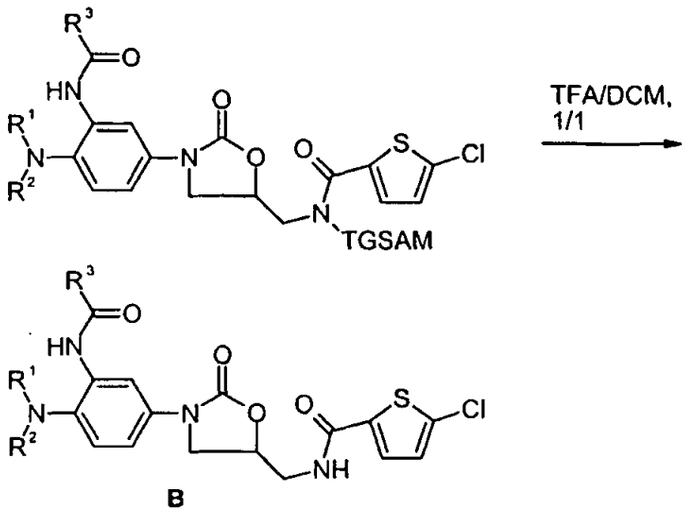
Allgemeine Methode zu Darstellung von Oxazolidinonen der allgemeinen Formel B durch festphasenunterstützte Synthese

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 $LiBr/Bu_3PO$ in Xylol analog US 4128654, Bsp.2) (1,20 g, 3,75 mmol) und Ethyldiisoproylamin (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 $SnCl_2*2H_2O$ (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 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 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. 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.

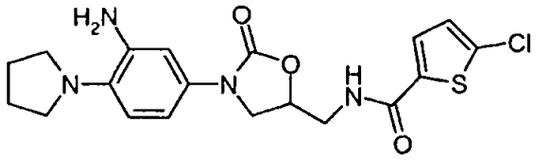




Durch festphasenunterstützte Synthese hergestellte Verbindungen:

Beispiel 172

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

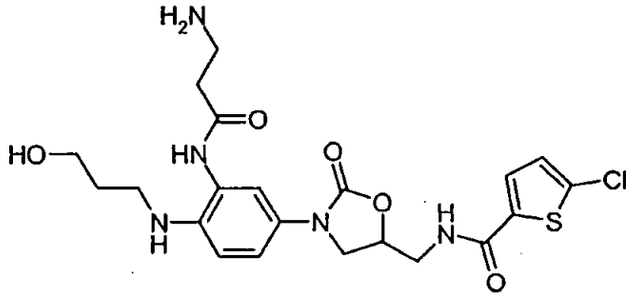


Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 5 g (1,25 mmol) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Reduktion mit $SnCl_2*2H_2O$ erhaltene Anilin wurde ohne weiteren Acylierungsschritt von der festen Phase abgespalten und eingedampft. 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}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.

Beispiel 173

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

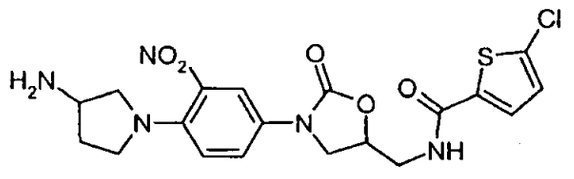


Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 5 g (1,25 mmol) TentaGel SAM Harz mit Azetidin als Aminderivat 1 und Fmoc-ß-Alanin als Säurederivat 1 umgesetzt. Das nach der Abspaltung erhaltene Rohprodukt wurde 48 h in Methanol bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockene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

^{1}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.

Beispiel 174

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

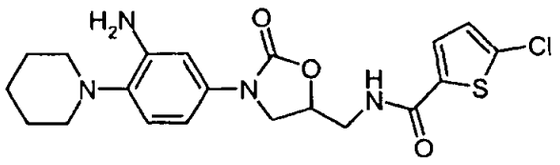


Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32,5 µmol) TentaGel SAM Harz mit *tert*-Butyl 3-pyrrolidinylcarbamate als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Acylierung mit 5-Chlorthiophencarbonsäure erhaltene Nitrobenzolderivat wurde von der festen Phase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

^{1}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-piperidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid

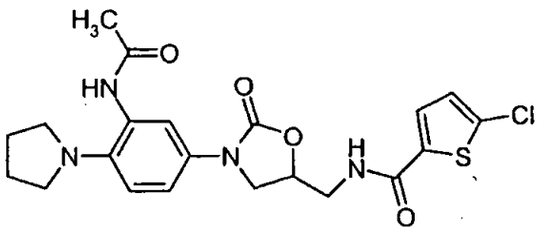


Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32,5 µmol) TentaGel SAM Harz mit Piperidin als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Reduktion erhaltene Anilin wurde ohne weiteren Acylierungsschritt von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Dieses Rohprodukt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

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OH): 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.

Beispiel 176

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

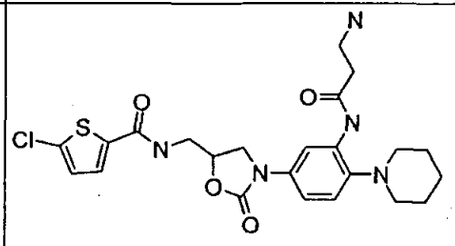
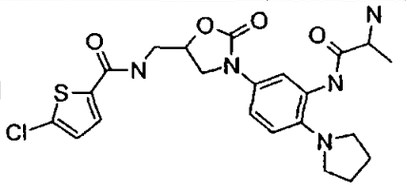
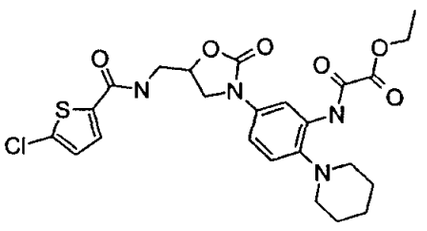
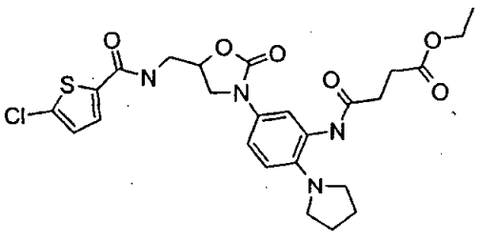


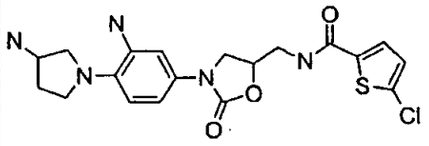
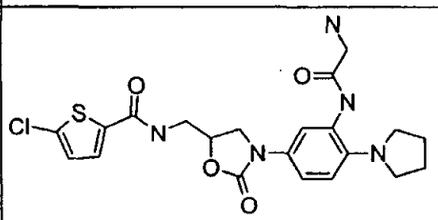
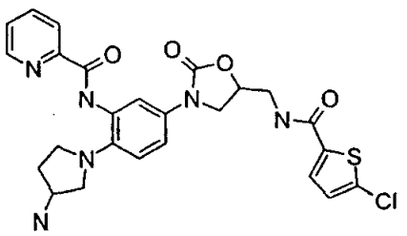
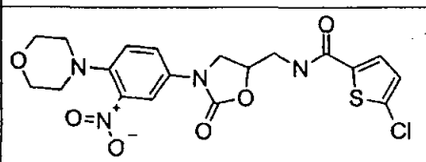
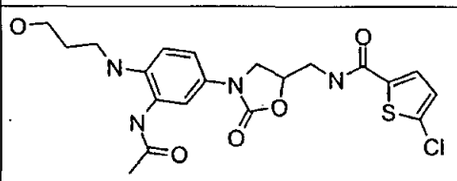
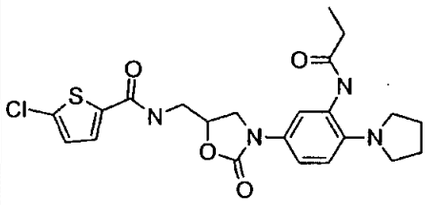
Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32.5 µmol) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat 1 und Acetylchlorid als Säurederivat 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde zwischen Ethylacetat und $NaHCO_3$-Lösung verteilt, die organische Phase wurde mit NaCl ausgesalzen, dekantiert und zur Trockene

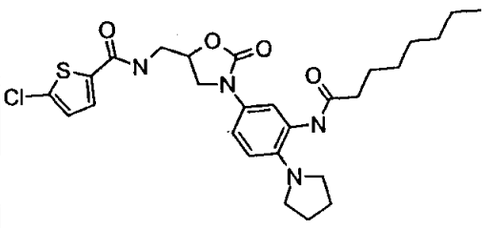
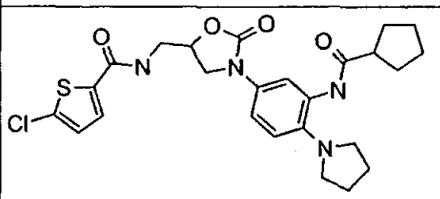
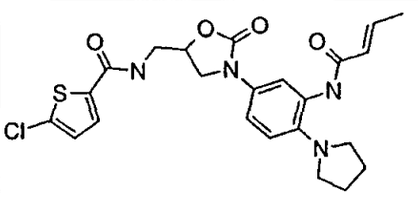
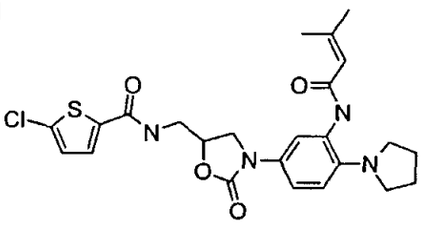
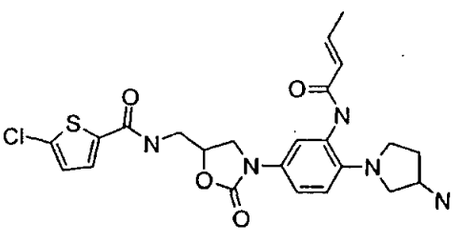
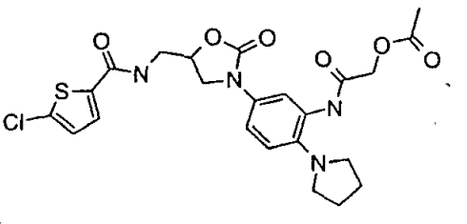
eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Vakuum-Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat, 1:1-0:1) gereinigt.

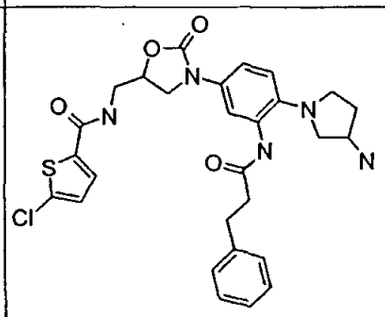
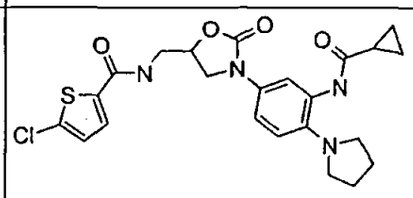
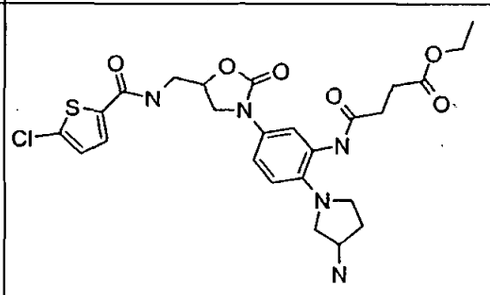
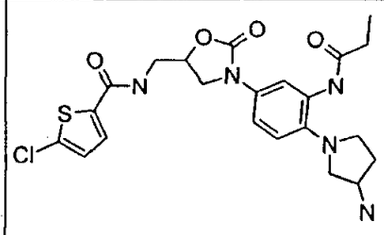
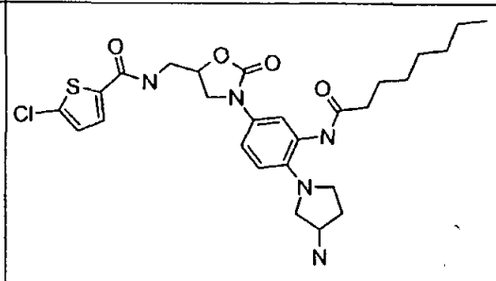
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OH): 1.93 – 2.03, br, 4 H; 2.16, s, 3 H; 3.20-3.30, br, 4 H; 3.70, d, 2 H; 3.86, dd, 1H; 4.10, dd, 1 H; 4.14, dd, 1 H; 4.80-4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.07, d, 1 H; 7.31, dd, 1 H; 7.51, d, 1 H; 7.60, d, 1 H.

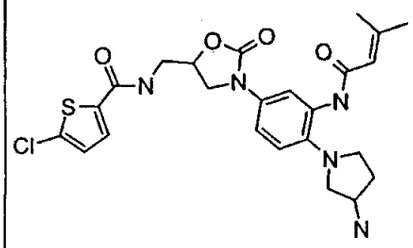
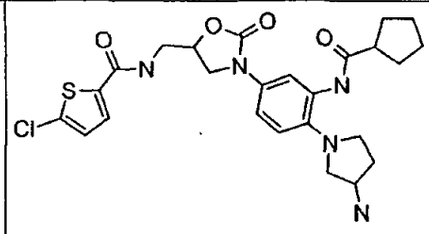
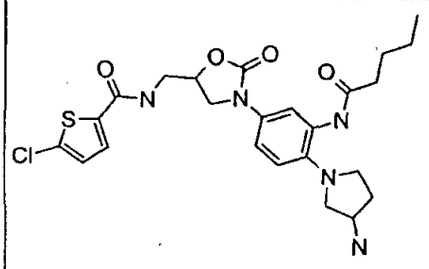
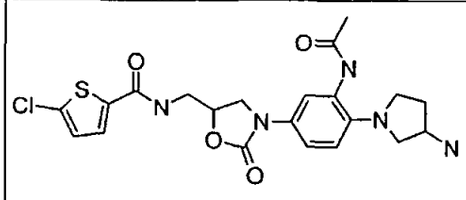
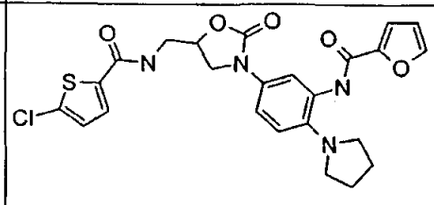
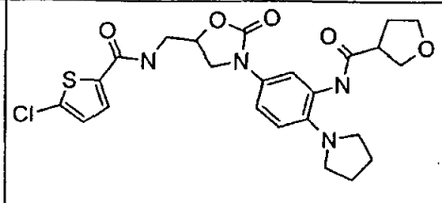
Analog zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

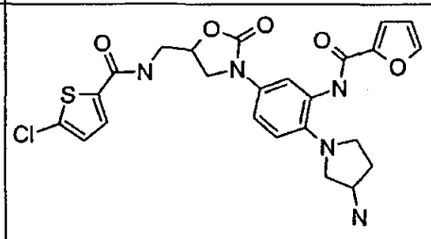
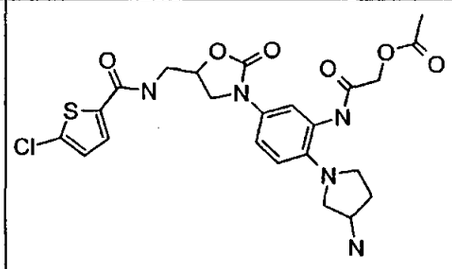
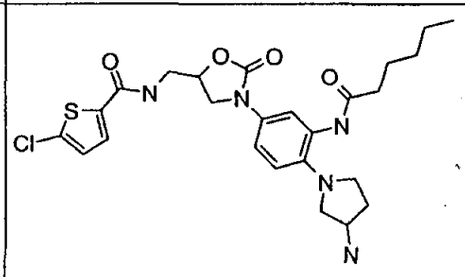
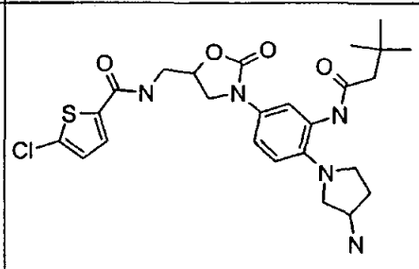
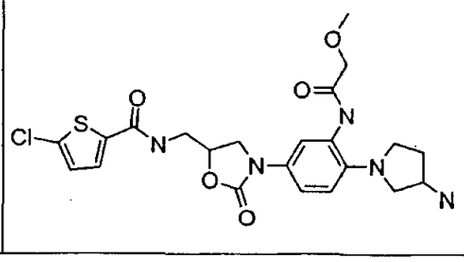
Beispiel	**Struktur**	**Ret.-Zeit**	**HPLC [%]**
177		2,62	79,7
178		2,49	33,7
179		4,63	46,7
180		3,37	44,8

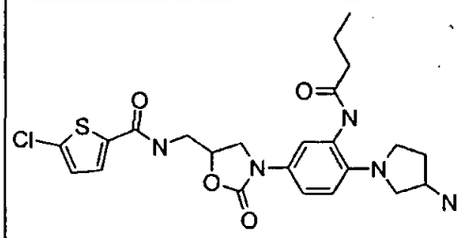
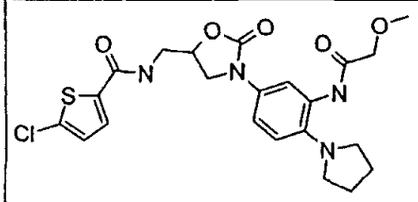
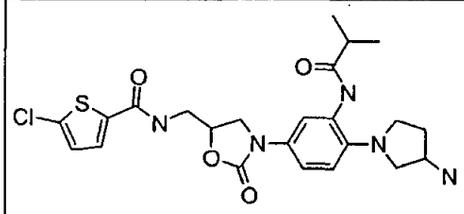
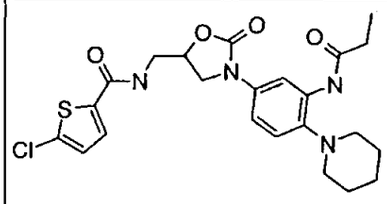
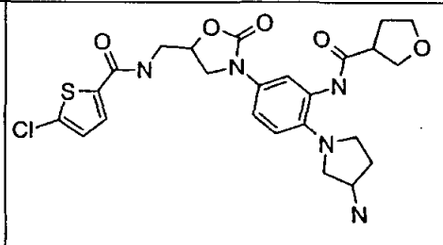
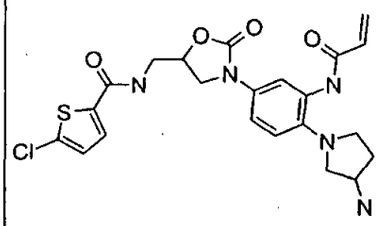
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
181		2,16	83
182		2,31	93,3
183		2,7	100
184		3,91	51
185		2,72	75,2
186		3,17	46

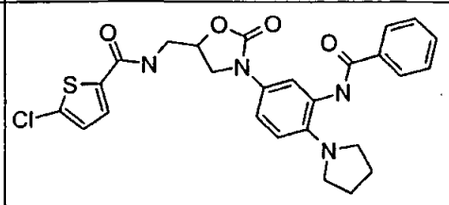
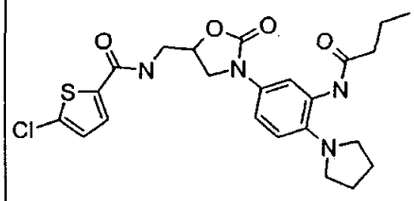
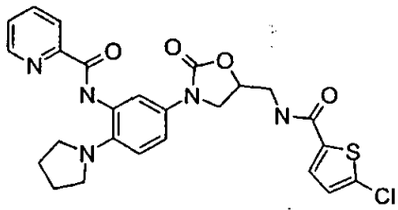
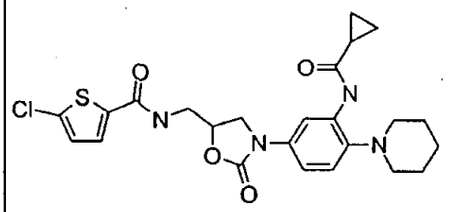
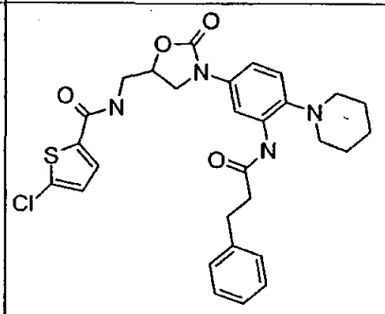
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
187		4,61	50,2
188		3,89	56,6
189		3,37	52,9
190		3,6	63,9
191		2,52	70,1
192		3,52	46,6

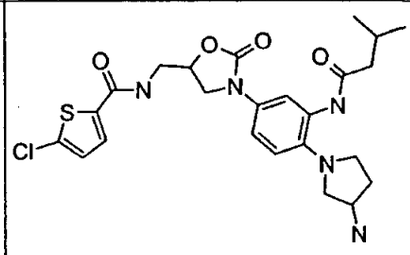
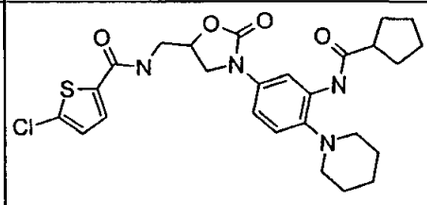
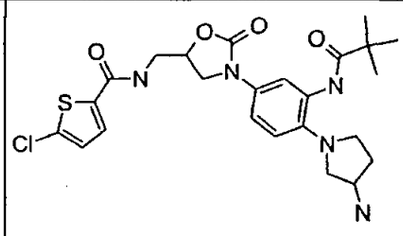
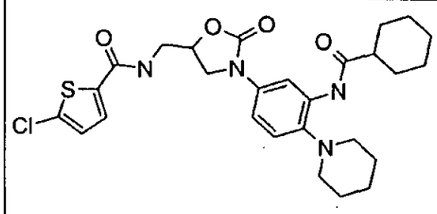
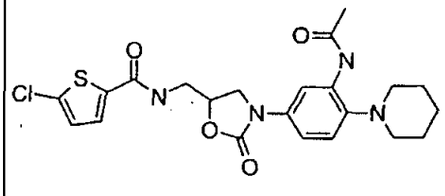
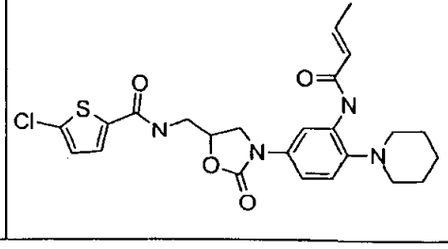
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
193		2,87	50,1
194		3,25	71,1
195		2,66	67
196		2,4	52,1
197		3,13	48,9

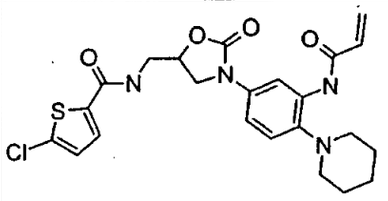
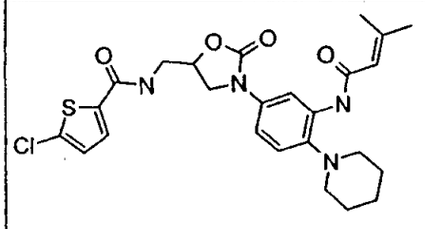
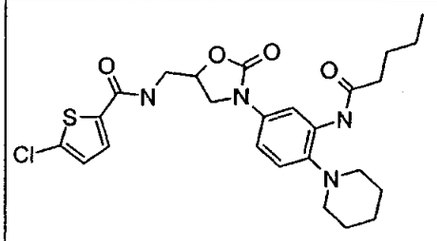
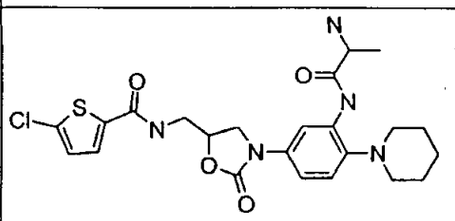
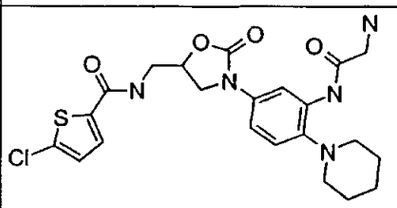
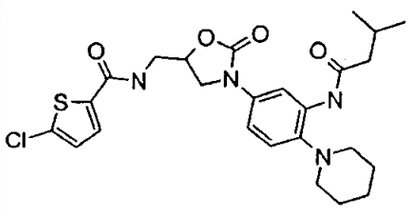
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
198		2,67	75,5
199		2,72	65,7
200		2,71	57,3
201		2,22	100
202		3,89	75,7
203		3,19	49,6

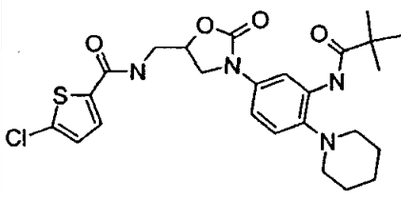
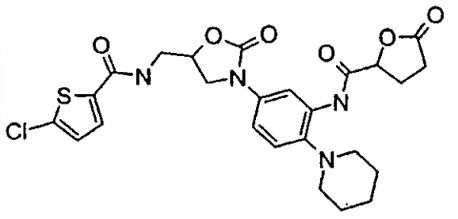
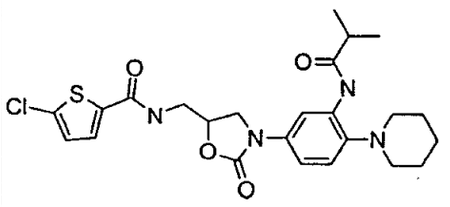
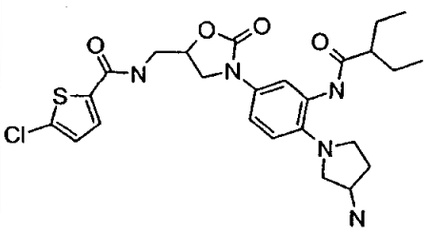
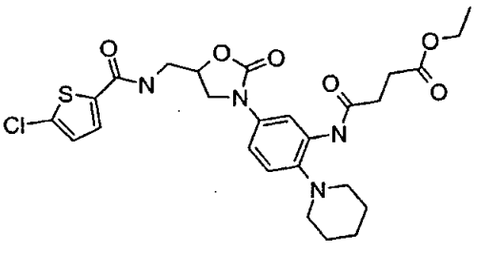
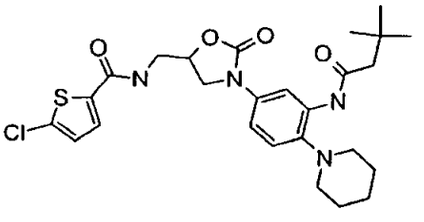
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
204		2,55	88,2
205		2,44	68,6
206		2,86	71,8
207		2,8	63,6
208		2,41	77

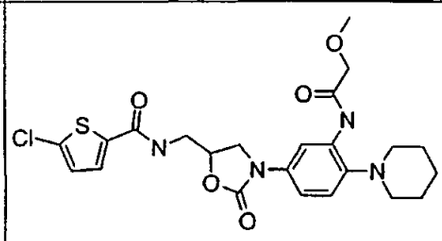
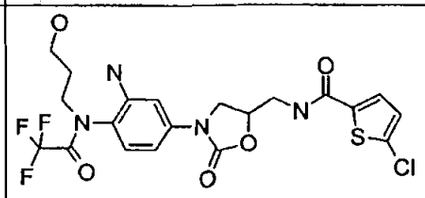
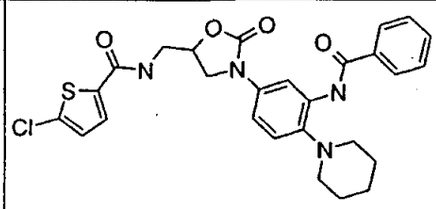
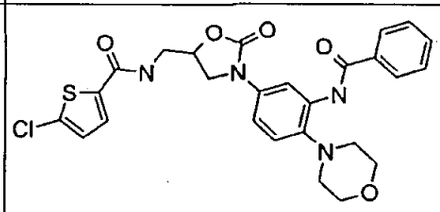
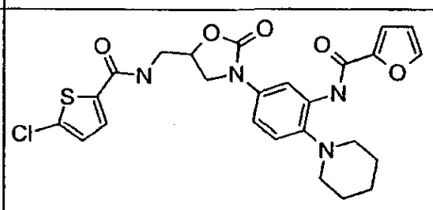
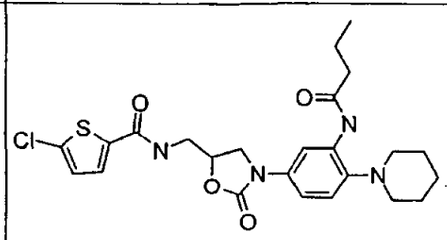
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
209		2,56	67,9
210		3,67	78,4
211		2,54	69,8
212		3,84	59,2
213		2,41	67,8
214		2,41	75,4

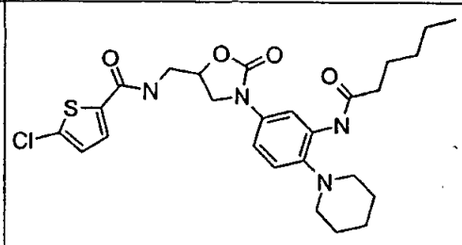
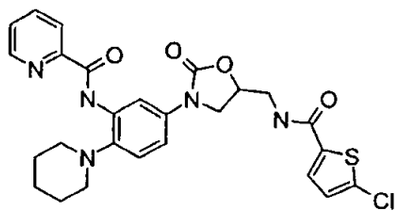
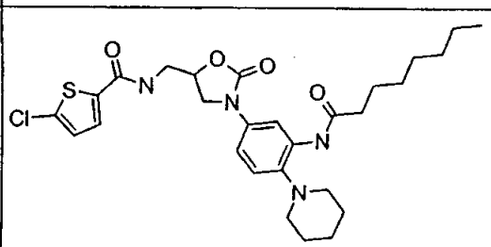
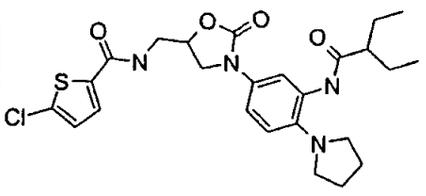
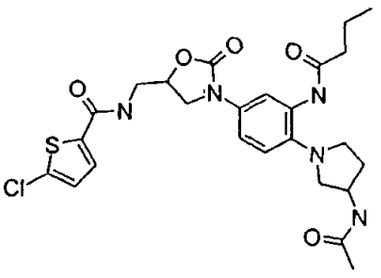
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
215		4,01	81,3
216		3,46	49,5
217		4,4	60,2
218		3,79	70,9
219		4,57	51,5

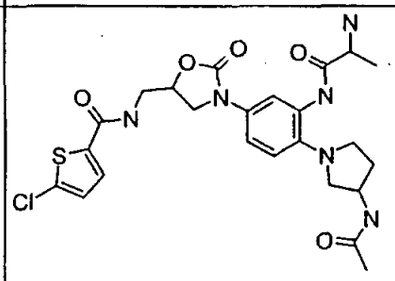
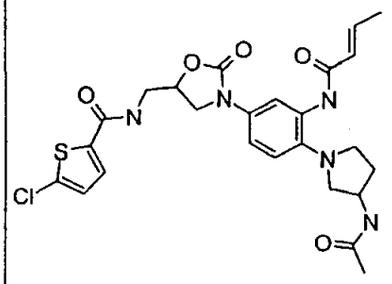
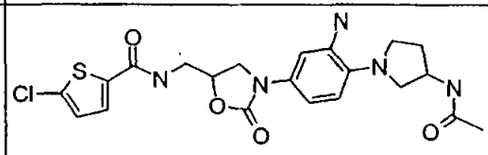
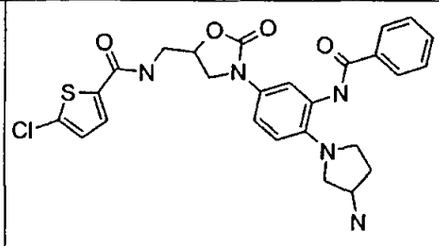
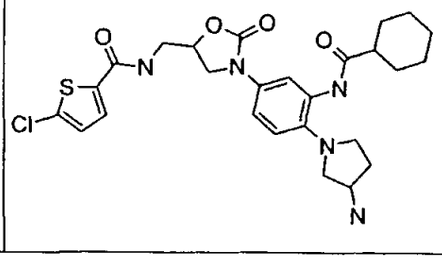
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
220		2,68	100
221		4,53	63,5
222		2,66	89,2
223		4,76	69,3
224		3,45	77,4
225		3,97	63,2

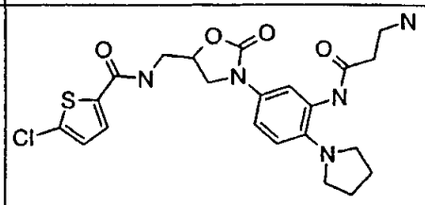
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
226		3,94	61,4
227		4,15	66,3
228		4,41	55,1
229		2,83	41,1
230		2,7	83
231		4,39	64,2

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
232		4,85	74,9
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
243		4,12	51,6

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
244		4,71	66,2
245		4,86	62
246		5,23	58,3
247		4,17	72,4
248		3,35	59,6

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
249		2,41	60,3
250		3,31	65,2
251		2,86	36,5
252		2,69	89,8
253		2,81	67,4

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
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

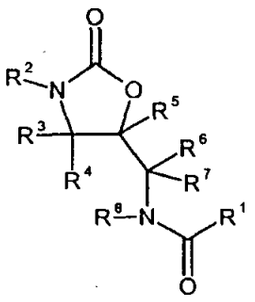
Der Nachweis der Substanzen erfolgte mittels eines Micromass Quattro LCZ MS, Ionisierung: ESI positiv/negativ.

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

Patentansprüche

1. Kombination enthaltend

A) eine Verbindung der Formel (I)



(I),

in welcher

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:

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 Carbonylgruppe besitzt und

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

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,

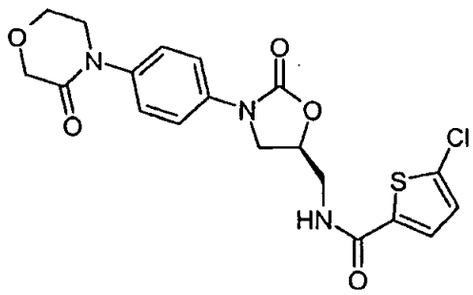
R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 für Wasserstoff stehen,

oder eines ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze

und

B) ein Antiarrhytmikum.

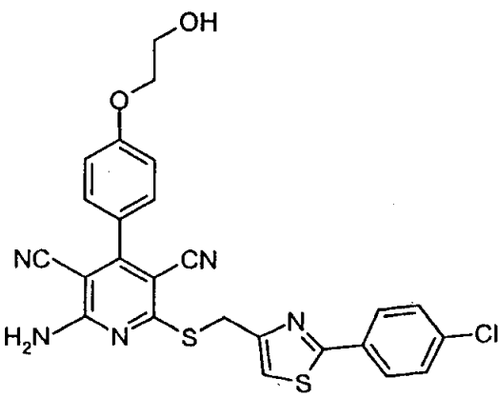
2. Kombination gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung A) 5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid der Formel



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

3. Kombination gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung B) ein Adenosin A1 Agonist ist.

4. Kombination gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung B) 2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxy-ethoxy)phenyl]-3,5-pyridindicarbonitril der Formel



oder eines ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze ist.

5. Verfahren zur Herstellung einer Kombinationen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man ein oder mehrere Oxazolidinone der Formel (I) und ein oder mehrere Antiarrhytmika in geeigneter Weise kombiniert oder herrichtet.

6. Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

7. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Wirkstoffe.

8. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Kombination gemäß einem Ansprüche 1 bis 4 sowie ein oder mehrere pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe.

9. Verwendung einer Kombination gemäße einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und/oder thromboembolischen Komplikationen.

10. Verwendung von Kombinationen der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verhinderung oder Behandlung von kardiogenen Thromboembolien und Vorbeugung, Reduktion oder Terminierung von Arrhythmien.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/009204

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/538 A61K31/4439 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/47919 A1 (BAYER AG [DE]; STRAUB ALEXANDER [DE]; LAMPE THOMAS [DE]; POHLMANN JENS) 5 July 2001 (2001-07-05) cited in the application the whole document claims 4,9 page 14, line 8 - line 11	1-10
Y	WO 03/053441 A (BAYER AG [DE]; ROSENTRETER ULRICH [DE]; KRAEMER THOMAS [DE]; SHIMADA M) 3 July 2003 (2003-07-03) cited in the application the whole document page 4, line 16 - line 19 claims 1,7	1-10

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 December 2006	21/12/2006

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Giacobbe, Simone

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/009204

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GILLIGAN DAVID M ET AL: "The management of atrial fibrillation" AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE, vol. 101, no. 4, 1996, pages 413-421, XP002410708 ISSN: 0002-9343 Figure on p. 418 col. 2 page 418, column 2, line 15 - page 420, column 1, paragraph 2 page 419, column 2, line 7	1-10
T	KUBITZA DAGMAR ET AL: "Novel factor Xa inhibitors for prevention and treatment of thromboembolic diseases." EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS. AUG 2006, vol. 15, no. 8, August 2006 (2006-08), pages 843-855, XP002410709 ISSN: 1744-7658 table 1	1-10

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/009204

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0147919 A1	05-07-2001	AT 289605 T	15-03-2005
		AU 775126 B2	15-07-2004
		AU 2841401 A	09-07-2001
		AU 2004218729 A1	04-11-2004
		BG 106825 A	28-02-2003
		BR 0017050 A	05-11-2002
		CA 2396561 A1	05-07-2001
		CN 1434822 A	06-08-2003
		CN 1772751 A	17-05-2006
		CZ 20022202 A3	13-11-2002
		DE 19962924 A1	05-07-2001
		EE 200200341 A	15-10-2003
		EP 1261606 A1	04-12-2002
		ES 2237497 T3	01-08-2005
		HR 20020617 A2	31-12-2004
		HU 0203902 A2	28-03-2003
		JP 2003519141 T	17-06-2003
		JP 2005068164 A	17-03-2005
		MA 25646 A1	31-12-2002
		MX PA02006241 A	28-01-2003
		NO 20023043 A	14-08-2002
		NZ 519730 A	25-02-2005
		NZ 537058 A	28-04-2006
		PL 355665 A1	04-05-2004
		PT 1261606 T	29-07-2005
		SK 9082002 A3	01-04-2003
		TR 200201636 T2	21-10-2002
		TR 200401314 T2	23-08-2004
		TW 226330 B	11-01-2005
		UA 73339 C2	15-10-2002
		US 2003153610 A1	14-08-2003
		ZA 200204188 A	27-05-2003
WO 03053441 A	03-07-2003	AU 2002358055 A1	09-07-2003
		BR 0214870 A	28-12-2004
		CA 2469586 A1	03-07-2003
		CN 1617721 A	18-05-2005
		EP 1455785 A1	15-09-2004
		HR 20040618 A2	30-06-2005
		HU 0402264 A2	28-02-2005
		JP 2005516022 T	02-06-2005
		MA 26348 A1	01-10-2004
		MX PA04005624 A	06-12-2004
		US 2006217373 A1	28-09-2006
		US 2005227972 A1	13-10-2005

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/009204

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K31/538 A61K31/4439 A61P9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 01/47919 A1 (BAYER AG [DE]; STRAUB ALEXANDER [DE]; LAMPE THOMAS [DE]; POHLMANN JENS) 5. Juli 2001 (2001-07-05) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument Ansprüche 4,9 Seite 14, Zeile 8 - Zeile 11	1-10
Y	WO 03/053441 A (BAYER AG [DE]; ROSENTRETER ULRICH [DE]; KRAEMER THOMAS [DE]; SHIMADA M) 3. Juli 2003 (2003-07-03) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument Seite 4, Zeile 16 - Zeile 19 Ansprüche 1,7	1-10

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen [X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
7. Dezember 2006	21/12/2006

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Giacobbe, Simone

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/009204

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	GILLIGAN DAVID M ET AL: "The management of atrial fibrillation" AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE, Bd. 101, Nr. 4, 1996, Seiten 413-421, XP002410708 ISSN: 0002-9343 Figure on p. 418 col. 2 Seite 418, Spalte 2, Zeile 15 - Seite 420, Spalte 1, Absatz 2 Seite 419, Spalte 2, Zeile 7	1-10
T	KUBITZA DAGMAR ET AL: "Novel factor Xa inhibitors for prevention and treatment of thromboembolic diseases." EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS. AUG 2006, Bd. 15, Nr. 8, August 2006 (2006-08), Seiten 843-855, XP002410709 ISSN: 1744-7658 Tabelle 1	1-10

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (April 2005)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/009204

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0147919 A1	05-07-2001	AT 289605 T	15-03-2005
		AU 775126 B2	15-07-2004
		AU 2841401 A	09-07-2001
		AU 2004218729 A1	04-11-2004
		BG 106825 A	28-02-2003
		BR 0017050 A	05-11-2002
		CA 2396561 A1	05-07-2001
		CN 1434822 A	06-08-2003
		CN 1772751 A	17-05-2006
		CZ 20022202 A3	13-11-2002
		DE 19962924 A1	05-07-2001
		EE 200200341 A	15-10-2003
		EP 1261606 A1	04-12-2002
		ES 2237497 T3	01-08-2005
		HR 20020617 A2	31-12-2004
		HU 0203902 A2	28-03-2003
		JP 2003519141 T	17-06-2003
		JP 2005068164 A	17-03-2005
		MA 25646 A1	31-12-2002
		MX PA02006241 A	28-01-2003
		NO 20023043 A	14-08-2002
		NZ 519730 A	25-02-2005
		NZ 537058 A	28-04-2006
		PL 355665 A1	04-05-2004
		PT 1261606 T	29-07-2005
		SK 9082002 A3	01-04-2003
		TR 200201636 T2	21-10-2002
		TR 200401314 T2	23-08-2004
		TW 226330 B	11-01-2005
		UA 73339 C2	15-10-2002
		US 2003153610 A1	14-08-2003
		ZA 200204188 A	27-05-2003
WO 03053441 A	03-07-2003	AU 2002358055 A1	09-07-2003
		BR 0214870 A	28-12-2004
		CA 2469586 A1	03-07-2003
		CN 1617721 A	18-05-2005
		EP 1455785 A1	15-09-2004
		HR 20040618 A2	30-06-2005
		HU 0402264 A2	28-02-2005
		JP 2005516022 T	02-06-2005
		MA 26348 A1	01-10-2004
		MX PA04005624 A	06-12-2004
		US 2006217373 A1	28-09-2006
		US 2005227972 A1	13-10-2005

Terapia de combinación de oxazolidinonas sustituidas para la profilaxis y el tratamiento de alteraciones del flujo sanguíneo cerebral

La presente invención se refiere a combinaciones de A) oxazolidinonas de fórmula (I) con B) antiarrítmicos, procedimientos para la producción de estas combinaciones, su uso para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades y su uso para la preparación de medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades, especialmente de trastornos y/o complicaciones tromboembólicas.

Las oxazolidinonas de fórmula (I) actúan en particular como inhibidores selectivos del factor de coagulación Xa y como anticoagulantes.

El riesgo de apoplejía está claramente aumentado en pacientes con arritmias cardiacas, especialmente con fibrilación auricular. Las tromboembolias cardiógenas son una causa frecuente de alteraciones del flujo sanguíneo, especialmente infartos cerebrales isquémicos. Las tromboembolias cardiógenas surgen por desprendimiento de un trombo de coagulación o de partes del mismo en la aurícula. En el corazón sano, la aurícula y la orejuela izquierdas se contraen de forma activa en un ritmo sinusal. En la fibrilación auricular, dejan de producirse contracciones ordenadas, la aurícula y la orejuela izquierdas se dilatan y se produce una estasis sanguínea relativa. Estas condiciones favorecen la formación de trombos auriculares que pueden migrar en su totalidad o como fragmentos a través de los grandes vasos hacia los órganos vitales y conducir a infartos cerebrales o complicaciones tromboembólicas sistémicas.

Se emplean antiarrítmicos para prevenir o interrumpir arritmias cardiacas

taquicárdicas. Habitualmente, los antiarrítmicos se dividen en cuatro clases de efectos mediante la clasificación denominada en honor a Vaughan Williams (Vaughan Williams E. M. Classification of antiarrhythmic drugs. En: Cardiac Arrhythmias. Sandoe E., Flensted-Jensen E., Olesen H. K. (eds). Södertälje: Astra **1970**: 449-69): antiarrítmicos de clase I, II, III y IV.

Una terapia convencional generalmente aceptada para la profilaxis de complicaciones tromboembólicas asociadas con una fibrilación auricular es el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (clásicos o anticoagulantes). Sin embargo, los antagonistas de la vitamina K tienen un margen terapéutico estrecho y existen considerables limitaciones a su uso. El efecto anticoagulante de los antagonistas de la vitamina K procede del hecho de que numerosos factores de coagulación (FII, VII, IX, X, proteína C y proteína S) se forman sólo como precursores incompletos inactivos. Particularmente debido a su amplio efecto sobre el sistema de coagulación, los efectos secundarios indeseables más comunes de los antagonistas de la vitamina K incluyen hemorragias graves potencialmente mortales, tales como hemorragias del tracto urinario, hemorragias en el tracto gastrointestinal y hemorragias intracraneales. Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antagonistas de la vitamina K originan grandes variaciones interindividuales e intraindividuales en la anticoagulación. Por lo tanto, para evitar por un lado hemorragias peligrosas y mantener, por otro lado, un efecto antitrombótico adecuado, es necesario individualizar la dosificación de los antagonistas de la vitamina K en base a un seguimiento continuo de la coagulación (determinación del INR) a intervalos frecuentes.

Las oxazolidinonas de fórmula (I) son inhibidores selectivos del factor Xa e

inhiben específicamente sólo al Fxa (en lo que se refiere a esto, véase el documento WO 01/47919, cuya descripción se incorpora en este documento como referencia). Se ha demostrado un efecto antitrombótico de los inhibidores del factor Xa en numerosos modelos animales (consúltense U. Sinha, P. Ku, J. Malinowski, B. Yan Zhu, R. M. Scarborough, C. K. Marlowe, P. W. Wong, P. Hua Lin, S. J. Hollenbach, Antithrombotic and hemostatic capacity of factor Xa versus thrombin inhibitors in models of venous and arteriovenous thrombosis, European Journal of Pharmacology **2000**, 395, 51-59; A. Betz, Recent advances in Factor Xa inhibitors, Expert Opin. Ther. Patents **2001**, 11, 1007; K. Tsong Tan, A. Makin, G. Y. H. Lip, Factor X inhibitors, Exp. Opin. Investig. Drugs **2003**, 12, 799; J. Ruef, H. A. Katus, New antithrombotic drugs on the horizon, Expert Opin. Investig. Drugs **2003**, 12, 781; M. M. Samama, Synthetic direct and indirect factor Xa inhibitors, Thrombosis Research **2002**, 106, V267; M. L. Quan, J. M. Smallheer, The race to an orally active Factor Xa inhibitor, Recent advances, J. Current Opinion in Drug Discovery & Development **2004**, 7, 460-469) y en estudios clínicos en pacientes (The Ephesus Study, Blood **2000**, 96, 490a; The Penthifra Study, Blood **2000**, 96, 490a; The Pentamaks Study, Blood **2000**, 96, 490a-491a; The Pentathlon 2000 Study, Blood **2000**, 96, 491a). Por lo tanto, pueden emplearse preferiblemente inhibidores del Factor Xa en medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos tromboembólicos. Los inhibidores selectivos del FXa muestran un amplio margen terapéutico. Se demostró en numerosos estudios experimentales con animales que, en modelos de trombosis, los inhibidores del FXa muestran un efecto antitrombótico sin, o sólo ligeramente, actuar para prolongar los tiempos de hemorragia (consúltese R. J. Leadly, Coagulation factor Xa inhibition:

biological background and rationale, Curr Top Med Chem **2001**; 1, 151-159). Por lo tanto, es innecesaria una dosificación individual en el caso de la anticoagulación con inhibidores selectivos del FXa.

Sorprendentemente, actualmente se ha descubierto que combinaciones de oxazolidinonas de fórmula (I) con sustancias que tienen actividad antiarrítmica tienen propiedades antitrombóticas mejoradas y son adecuadas para prevenir apoplejías en pacientes con arritmias cardiacas.

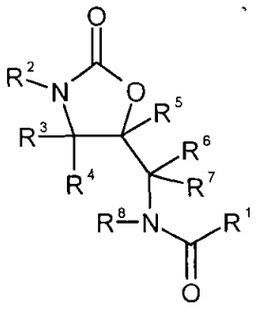
Por lo tanto, la invención se refiere a combinaciones de

A) oxazolidinonas de fórmula (I) con

B) antiarrítmicos.

El término "combinaciones" se refiere, para los fines de la invención, no sólo a formas de dosificación que comprenden todos los componentes (las denominadas combinaciones fijas) y a envases de combinación que comprenden los componentes separados entre sí, sino también a los componentes que se administran simultánea o secuencialmente siempre que se empleen para la profilaxis y/o el tratamiento de la misma enfermedad. También es posible combinar dos o más ingredientes activos juntos y, por lo tanto, las combinaciones a este respecto son en cada caso dobles o múltiples.

Las oxazolidinonas adecuadas de la combinación de la invención incluyen, por ejemplo, compuestos de la fórmula (I)



(I),

en la que:

R^1 es tiofeno opcionalmente benzo-condensado (tienilo) que puede estar opcionalmente sustituido una o más veces;

R^2 es cualquier radical orgánico;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Se da preferencia a este respecto a compuestos de la fórmula (I)

en la que

R^1 es tiofeno opcionalmente benzo-condensado (tienilo) que puede estar opcionalmente sustituido una o más veces con un radical del grupo de halógeno; ciano; nitro; amino; aminometilo; alquilo (C_1-C_8) que puede

estar, a su vez, opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno; cicloalquilo (C_3-C_7); alcoxi (C_1-C_8); imidazolinilo; -C(=NH)NH_2; carbamoílo; y mono- y di-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo,

R^2 es uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

donde:

el radical "A" es arilo (C_6-C_{14}), preferiblemente arilo (C_6-C_{10}), en particular fenilo o naftilo, muy particular y preferiblemente fenilo;

el radical "B" es un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende hasta 3 heteroátomos y/o miembros de la cadena hetero, en particular hasta 2 heteroátomos y/o miembros de la cadena hetero, de la serie S, N, NO (*N*-óxido) y O;

el radical "D" es un heterociclo de 4 a 7 miembros, saturado o parcialmente insaturado, mono- o bicíclico, opcionalmente benzo-condensado, que comprende hasta tres heteroátomos y/o miembros de la cadena hetero de la serie S, SO, SO_2, N, NO (*N*-óxido) y O;

el radical "M" es -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, -O-, $-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- , $-SO_2-$ o un enlace covalente;

donde

los grupos "A", "B" y "D" definidos anteriormente pueden estar en cada caso opcionalmente sustituidos una o más veces con un radical del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; nitro; carbamoílo; piridilo; alcanoílo (C_1-C_6); cicloalcanoílo (C_3-C_7); aril (C_6-C_{14})-carbonilo; heteroaril (C_5-C_{10})-carbonilo; alcanoil (C_1-C_6)-oximetiloxi; hidroxialquil (C_1-C_4)-carbonilo; $-COOR^{27}$; $-SO_2R^{27}$; $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; $-OR^{30}$; $-NR^{30}R^{31}$, alquilo (C_1-C_6) y cicloalquilo (C_3-C_7),
donde el alquilo (C_1-C_6) y el cicloalquilo (C_3-C_7) pueden estar a su vez opcionalmente sustituidos con un radical del grupo de ciano; $-OR^{27}$; $-NR^{28}R^{29}$; $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ y $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

donde:

v es 0 ó 1 y

R^{27}, R^{28} y R^{29} son iguales o diferentes y son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), alcanoílo (C_1-C_4), carbamoílo, trifluorometilo, fenilo o piridilo,

y/o

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

R^{30} y R^{31} son iguales o diferentes y son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), alquil (C_1-C_4)-sulfonilo, hidroxialquilo (C_1-C_4), amino (C_1-C_4)-alquilo, di-alquil (C_1-C_4)-amino-alquilo (C_1-C_4), $-CH_2C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$ o $-COR^{33}$,

donde

R^{33} es alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-carbonil-alquilo (C_1-C_4), aminoalquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo, alcanoil (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), alquenilo (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_8) que puede estar opcionalmente sustituido con fenilo o acetilo, o es arilo(C_6-C_{14}), heteroarilo (C_5-C_{10}), trifluorometilo, tetrahidrofuranoílo o butirolactona,

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Análogamente, se da preferencia a este respecto a compuestos de fórmula general (I)

en la que

R^1 es tiofeno (tienilo), en particular 2-tiofeno, que puede estar opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno, preferiblemente cloro o bromo, amino, aminometilo o alquilo (C_1-C_8), preferiblemente metilo, donde el radical alquilo (C_1-C_8) puede estar a su vez opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno, preferiblemente flúor,

R^2 es uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

donde:

el radical "A" es arilo (C_6-C_{14}), preferiblemente arilo (C_6-C_{10}), en particular fenilo o naftilo, muy particular y preferiblemente fenilo;

el radical "B" es un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende hasta 3 heteroátomos y/o miembros de la cadena hetero, en particular hasta 2 heteroátomos y/o miembros de la cadena hetero, de la serie S, N, NO (*N*-óxido) y O;

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

el radical "M" es -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, -O-, $-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- o un enlace covalente;

donde

los grupos "A", "B" y "D" definidos anteriormente pueden estar, en cada caso, opcionalmente sustituidos una o más veces con un radical del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; nitro; carbamoílo; piridilo; alcanoílo (C_1-C_6); cicloalcanoílo (C_3-C_7); aril (C_6-C_{14})-carbonilo; heteroaril (C_5-C_{10})-carbonilo; alcanoiloxi (C_1-C_6)-metiloxi; $-COOR^{27}$; $-SO_2R^{27}$; $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; $-OR^{30}$; $-NR^{30}R^{31}$, alquilo (C_1-C_6) y cicloalquilo (C_3-C_7),

donde el alquilo (C_1-C_6) y el cicloalquilo (C_3-C_7) pueden estar a su vez

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

donde:

v es 0 ó 1, y

R^{27}, R^{28} y R^{29} son iguales o diferentes y son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_7),

y/o

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

R^{30} y R^{31} son iguales o diferentes y son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), alquil (C_1-C_4)-sulfonilo, hidroxialquilo (C_1-C_4), aminoalquilo (C_1-C_4), di-alquil (C_1-C_4)-amino-alquilo (C_1-C_4), alcanoílo (C_1-C_4), aril (C_6-C_{14})-carbonilo, heteroaril (C_5-C_{10})-carbonilo, alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo o $-CH_2C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Se da preferencia particular a este respecto a compuestos de fórmula general (I)

en la que

R^1 es tiofeno (tienilo), en particular 2-tiofeno, que puede estar opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno, preferiblemente cloro o bromo, o alquilo (C_1-C_8), preferiblemente metilo, donde el radical alquilo (C_1-C_8) puede estar, a su vez, opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno, preferiblemente flúor,

R^2 es uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

donde:

v es 0 ó 1, preferiblemente 0, y

R^{27}, R^{28} y R^{29} son iguales o diferentes y son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o si no ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,
y/o

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

R^{30} y R^{31} son iguales o diferentes y son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquil (C_1-C_4)-sulfonilo, hidroxialquilo (C_1-C_4), aminoalquilo (C_1-C_4), di-alquil (C_1-C_4)-amino-alquilo (C_1-C_4), alcanoílo (C_1-C_3) o fenilcarbonilo,

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Se da especial preferencia a este respecto a compuestos de fórmula general (I)

en la que

R^1 es 2-tiofeno que puede estar opcionalmente sustituido en la posición 5 con un radical del grupo de cloro, bromo, metilo o trifluorometilo,

R^2 es uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

donde:

el radical "A" es fenilo o naftilo, en particular fenilo;

el radical "B" es un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende hasta 2 heteroátomos de la serie S, N, NO (*N*-óxido) y O;

el radical "D" es un heterociclo de 5 ó 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que comprende un átomo de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo y/o miembro de la cadena hetero adicional de la serie S, SO, SO_2 y O; o hasta dos heteroátomos y/o

miembros de la cadena hetero de la serie S, SO, SO_2 y O;
el radical "M" es -NH-, -O-, -NH-CH_2-, -CH_2-NH-, -OCH_2-, -CH_2O-, -CONH-, -NHCO- o un enlace covalente;

donde
los grupos "A", "B" y "D" definidos anteriormente pueden estar, en cada caso, opcionalmente sustituidos una o más veces con un radical del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; piridilo; alcanoílo (C_1-C_3); aril (C_6-C_{10})-carbonilo; heteroaril (C_5-C_6)-carbonilo; alcanoiloxi (C_1-C_3)-metiloxi; -$CONR^{28}R^{29}$; -$SO_2NR^{28}R^{29}$; -OH; -$NR^{30}R^{31}$; alquilo (C_1-C_4)-; y ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

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

donde:

v es 0 ó 1, preferiblemente 0, y

R^{27}, R^{28} y R^{29} son iguales o diferentes y son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o si no ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,
y/o

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

R^{30} y R^{31} son iguales o diferentes y son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquil (C_1-C_4)-sulfonilo, hidroxialquilo (C_1-C_4), aminoalquilo (C_1-C_4), di-alquil (C_1-C_4)-amino-alquilo (C_1-C_4), alcanoílo (C_1-C_3) o fenilcarbonilo,

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Se da preferencia muy particular a este respecto a compuestos de fórmula general (I)

en la que

R^1 es 2-tiofeno que está sustituido en la posición 5 con un radical del grupo de cloro, bromo, metilo o trifluorometilo,

R^2 es D-A-:

donde:

el radical "A" es fenileno;

el radical "D" es un heterociclo de 5 ó 6 miembros saturado que está unido por un átomo de nitrógeno a "A", que tiene un grupo carbonilo en vecindad directa con el átomo de nitrógeno de unión, y en el que un miembro carbono del anillo puede reemplazarse por un heteroátomo de la serie S, N y O;

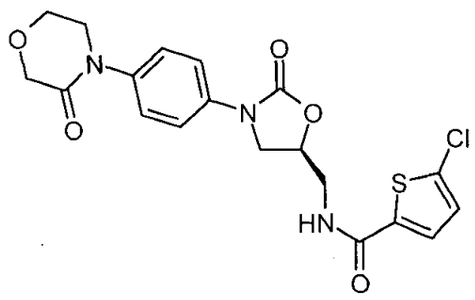
donde

el grupo "A" definido anteriormente puede estar opcionalmente sustituido una o dos veces en la posición meta relativa a la unión con la oxazolidinona con un radical del grupo de flúor, cloro, nitro, amino, trifluorometilo, metilo o ciano,

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

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Análogamente, se da preferencia muy particular a este respecto al compuesto que tiene la siguiente fórmula



y las sales, solvatos y solvatos de las sales del mismo.

Hasta la fecha, se han descrito oxazolidinonas esencialmente sólo como antibióticos, y en muy pocos casos como inhibidores de MAO y antagonistas de fibrinógeno (Review: Riedl, B., Endermann, R., Exp. Opin. Ther. Patents **1999**, *9* (5), 625), y un pequeño grupo 5-[acilaminometilo] (preferiblemente 5-[acetilaminometilo]) parece ser esencial para el efecto antibacteriano.

Las aril- y heteroarilfeniloxazolidinonas sustituidas en las que un radical fenilo monosustituido o polisustituido puede unirse al átomo de N del anillo de oxazolidinona y que pueden tener en la posición 5 del anillo de oxazolidinona un resto N-metil-2-tiofenocarboxamida sin sustituir, y su uso como sustancias con actividad antibacteriana, se describen en las patentes de Estados Unidos US 5 929 248, US 5 801 246, US 5 756 732, US 5 654 435, US 5 654 428 y US 5 565 571.

Además, las oxazolidinonas que contienen benzamidina son conocidas como intermedios sintéticos en la síntesis de inhibidores del factor Xa o antagonistas

de fibrinógeno (documentos WO 99/31092 y EP 623615).

Los compuestos A) de la invención son los compuestos de la fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, los compuestos que se incluyen por la fórmula (I) y son de las fórmulas que se mencionan a continuación en este documento, y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, y los compuestos que se incluyen por la fórmula (I) y se mencionan a continuación en este documento como realizaciones ejemplares, y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, en la medida en la que los compuestos incluidos por la fórmula (I) y que se mencionan a continuación en este documento no sean ya sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos A) y B) de la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en formas estereoisoméricas (enantiómeros y diastereómeros). Por lo tanto, la invención incluye los enantiómeros o diastereómeros y las mezclas respectivas de los mismos. Los constituyentes estereoisoméricamente puros pueden aislarse de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros de una manera conocida.

Cuando los compuestos de la invención pueden existir en formas tautoméricas, la presente invención incluye todas las formas tautoméricas.

Las sales que se prefieren para los propósitos de la presente invención son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención. También se incluyen sales que son inadecuadas por sí mismas para aplicaciones farmacéuticas pero que pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de los compuestos de la invención.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales de adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílico y ácidos sulfónico, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención también incluyen sales de bases convencionales tales como, a modo de ejemplo y preferiblemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio obtenidas a partir de amoniaco o aminas orgánicas que tienen de 1 a 16 átomos de C, tales como, a modo de ejemplo y preferiblemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y *N*-metilpiperidina.

Los solvatos se refieren, para los propósitos de la invención, a las formas de los compuestos de la invención que forman, en estado sólido o líquido, un complejo por coordinación con moléculas de disolventes. Los hidratos son una forma específica de solvatos en la que la coordinación se produce con agua. Los solvatos preferidos para los propósitos de la presente invención son hidratos.

La presente invención incluye adicionalmente profármacos de los compuestos

A) y B) de la invención. El término "profármacos" incluye compuestos que pueden ser biológicamente activos o inactivos por sí mismos, pero que se convierten durante su tiempo de residencia en el cuerpo en compuestos de la invención (por ejemplo, por metabolismo o hidrólisis).

Para los propósitos de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, a menos que se especifique otra cosa:

Halógeno es flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren cloro o flúor.

Alquilo (C_1-C_8) es un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Son ejemplos que pueden mencionarse: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo. Los grupos alquilo correspondientes con menos átomos de carbono se obtienen análogamente a partir de esta definición, tales como, por ejemplo, alquilo (C_1-C_6) y alquilo (C_1-C_4). En general, es cierto que se prefiere alquilo (C_1-C_4).

El significado del constituyente correspondiente de otros sustituyentes más complejos también se obtiene a partir de esta definición, tal como, por ejemplo, en el caso de alquilsulfonilo, hidroxialquilo, hidroxialquilcarbonilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alcanoilalquilo, aminoalquilo o alquilaminoalquilo.

Cicloalquilo (C_3-C_7) es un radical alquilo cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Son ejemplos que pueden mencionarse: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los grupos cicloalquilo correspondientes con menos átomos de carbono se obtienen análogamente a partir de esta definición, tales como, por ejemplo, cicloalquilo (C_3-C_5). Se prefieren

ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El significado del constituyente correspondiente de otros sustituyentes más complejos tales como, por ejemplo, cicloalcanoílo también se obtiene a partir de esta definición.

Alquenilo (C_2-C_6) es un radical alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un radical alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos que pueden mencionarse: vinilo, alilo, isopropenilo y *n*-but-2-en-1-ilo.

Alcoxi (C_1-C_8) es un radical alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Son ejemplos que pueden mencionarse: metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, *n*-pentoxi, *n*-hexoxi, *n*-heptoxi y *n*-octoxi. Los grupos alcoxi correspondientes con menos átomos de carbono se obtienen análogamente a partir de esta definición, tales como, por ejemplo, alcoxi (C_1-C_6) y alcoxi(C_1-C_4). En general, es cierto que se prefiere alcoxi (C_1-C_4).

El significado del constituyente correspondiente de otros sustituyentes más complejos tales como, por ejemplo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo y alcoxicarbonilo también se obtiene a partir de esta definición.

Mono- o di-alquil(C_1-C_4)aminocarbonilo es un grupo amino que está unido mediante un grupo carbonilo y que tiene un sustituyente alquilo de cadena lineal o

ramificada o dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada, iguales o diferentes, teniendo cada uno de ellos de 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos que pueden mencionarse: metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *t*-butilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-*n*-propilamino, *N*-isopropil-*N*-*n*-propilamino y *N*-*t*-butil-*N*-metilamino.

Alcanoílo (C_1-C_6) es un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que tiene un átomo de oxígeno doblemente enlazado en la posición 1 y está unido mediante la posición 1. Son ejemplos que pueden mencionarse: formilo, acetilo, propionilo, *n*-butirilo, *i*-butirilo, pivaloílo, *n*-hexanoílo. Los grupos alcanoílo correspondientes con menos átomos de carbono se obtienen análogamente a partir de esta definición, tales como, por ejemplo, alcanoílo (C_1-C_5), alcanoílo (C_1-C_4) y alcanoílo(C_1-C_3). En general, es cierto que se prefiere alcanoílo (C_1-C_3).

El significado del constituyente correspondiente de otros sustituyentes más complejos tales como, por ejemplo, cicloalcanoílo y alcanoilalquilo también se obtiene a partir de esta definición.

Cicloalcanoílo (C_3-C_7) es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y que está unido mediante un grupo carbonilo.

Alcanoiloxi (C_1-C_6)-metiloxi es un radical alcanoiloximetiloxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Son ejemplos que pueden

mencionarse: acetoximetiloxi, propionoximetiloxi, *n*-butiroximetiloxi, *i*-butiroximetiloxi, pivaloiloximetiloxi, *n*-hexanoiloximetiloxi. Los grupos alcanoiloximetiloxi correspondientes con menos átomos de carbono, tales como, por ejemplo, alcanoiloxi(C_1-C_3)-metiloxi, se obtienen análogamente a partir de esta definición. En general, es cierto que se prefiere alcanoiloxi (C_1-C_3)-metiloxi.

Arilo (C_6-C_{14}) es un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Son ejemplos que pueden mencionarse: fenilo, naftilo, fenantrenilo y antracenilo. Los grupos arilo correspondientes con menos átomos de carbono, tales como, por ejemplo, arilo (C_6-C_{10}), se obtienen análogamente a partir de esta definición. En general, es cierto que se prefiere arilo (C_6-C_{10}).

El significado del constituyente correspondiente de otros sustituyentes más complejos tales como, por ejemplo, arilcarbonilo, también se obtiene a partir de esta definición.

Heteroarilo (C_5-C_{10}) o un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos y/o miembros de la cadena hetero de la serie S, O, N y/o NO (*N*-óxido) es un sistema heteroaromático mono- o bicíclico que está unido mediante un átomo de carbono del anillo del sistema heteroaromático, opcionalmente también mediante un átomo de nitrógeno del anillo del sistema heteroaromático. Son ejemplos que pueden mencionarse: piridilo, *N*-óxido de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo o isoxazolilo, indolizinilo, indolilo, benzo[b]tienilo,

benzo[b]furilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, quinazolinilo. Los heterociclos correspondientes con un tamaño menor de anillo tales como, por ejemplo, heterociclos aromáticos de 5 ó 6 miembros, se obtienen análogamente a partir de esta definición. En general, es cierto que se prefieren heterociclos aromáticos de 5 ó 6 miembros tales como, por ejemplo, piridilo, *N*-óxido de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, furilo y tienilo.

El significado del constituyente correspondiente de otros sustituyentes más complejos tales como, por ejemplo, heteroaril (C_5-C_{10})-carbonilo también se obtiene a partir de esta definición.

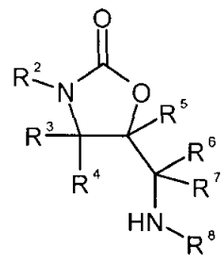
Un heterociclo de 3 a 9 miembros, saturado o parcialmente insaturado, mono- o bicíclico, opcionalmente benzocondensado, que tiene hasta 3 heteroátomos y/o miembros de la cadena hetero de la serie S, SO, SO_2, N, NO (*N*-óxido) y/u O es un heterociclo que puede comprender uno o más dobles enlaces, que puede ser mono- o bicíclico, donde un anillo de benceno puede condensarse con dos átomos de carbono del anillo adyacentes, y que está unido mediante un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo. Son ejemplos que pueden mencionarse: tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, piperidinilo, 1,2-dihidropiridinilo, 1,4-dihidropiridinilo, piperazinilo, morfolinilo, *N*-óxido de morfolinilo, tiomorfolinilo, azepinilo, 1,4-diazepinilo y ciclohexilo. Se prefieren piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo.

Los sistemas cíclicos correspondientes con un tamaño menor de anillo, tales como, por ejemplo, sistemas cíclicos de 5 a 7 miembros, se obtienen

análogamente a partir de esta definición.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse, en un procedimiento alternativo,

[A] haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (II)

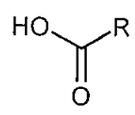


(II),

en la que

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

con ácidos carboxílicos de fórmula general (III)



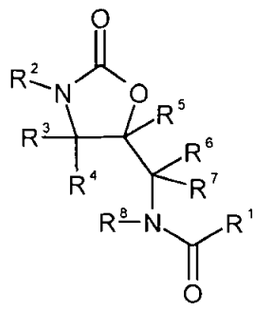
(III),

en la que

el radical R^1 tiene el significado indicado anteriormente,

o si no con los haluros de carbonilo correspondientes, preferiblemente cloruros de carbonilo, o si no con los anhídridos carboxílicos simétricos o mixtos correspondientes de los ácidos carboxílicos de fórmula general (III) definida anteriormente

en disolventes inertes, cuando sea apropiado en presencia de un reactivo de activación o acoplamiento y/o de una base, para dar compuestos de fórmula general (I)



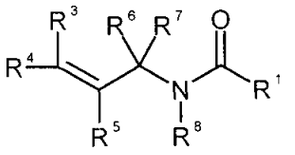
(I),

en la que

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

o si no en un procedimiento alternativo

[B] convirtiendo compuestos de fórmula general (IV)

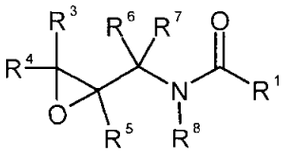


(IV),

en la que

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

con un agente de oxidación selectiva adecuado en un disolvente inerte en el epóxido correspondiente de fórmula general (V)



(V),

en la que

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

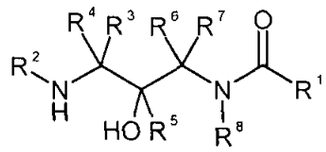
y se hacen reaccionar en un disolvente inerte, cuando sea apropiado en presencia de un catalizador, con una amina de fórmula general (VI)

$R^2 - NH_2$ (VI),

en la que

el radical R^2 tiene el significado indicado anteriormente,

preparando inicialmente los compuestos de fórmula general (VII)



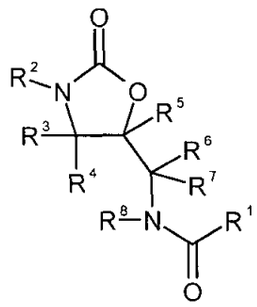
(VII),

en la que

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

y

posteriormente realizando la ciclación en un disolvente inerte en presencia de fosgeno o equivalentes de fosgeno tales como, por ejemplo, carbonildiimidazol (CDI) para dar los compuestos de fórmula general (I)



(I)

en la que

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

donde, tanto para el procedimiento alternativo [A] como para el procedimiento alternativo [B] en el caso en el que R^2 tiene un radical de hidrocarburo cíclico, de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que tiene uno o más heteroátomos iguales o diferentes del grupo de N y S, es posible seguir una oxidación con un agente de oxidación selectiva para dar la sulfona, sulfóxido o *N*-óxido correspondiente,

y/o

cuando, tanto para el procedimiento alternativo [A] como para el procedimiento alternativo [B] en el caso en el que el compuesto preparado de esta manera tiene un grupo ciano en la molécula, es

posible seguir una amidinación de este grupo ciano por procedimientos convencionales,

y/o

cuando, tanto para el procedimiento alternativo [A] como para el procedimiento alternativo [B] en el caso en el que el compuesto preparado de esta manera tiene un grupo protector de BOC amino en la molécula, es posible seguir una eliminación de este grupo protector de BOC amino por procedimientos convencionales,

y/o

cuando, tanto para el procedimiento alternativo [A] como para el procedimiento alternativo [B] en el caso en el que el compuesto preparado de esta manera tiene un resto de anilina o bencilamina en la molécula, es posible seguir una reacción de este grupo amino con diversos reactivos tales como ácidos carboxílicos, anhídridos carboxílicos, cloruros de carbonilo, isocianatos, cloruros de sulfonilo o haluros de alquilo para dar los derivados correspondientes,

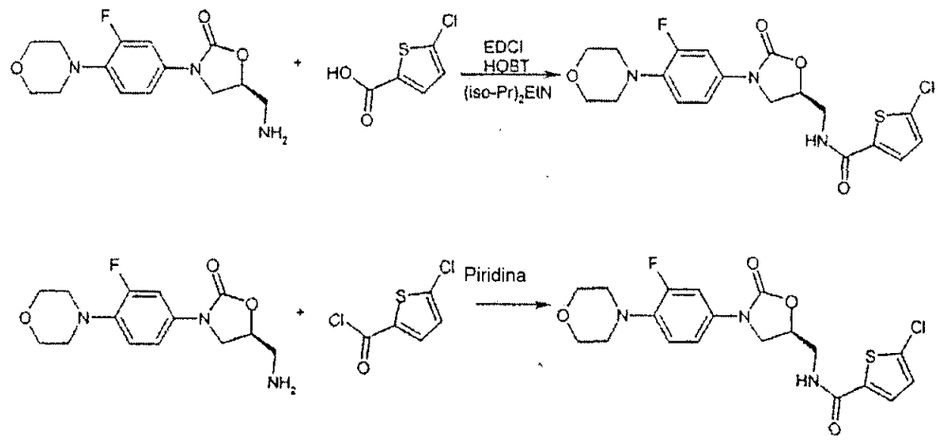
y/o

cuando, tanto para el procedimiento alternativo [A] como para el procedimiento alternativo [B] en el caso en el que el compuesto

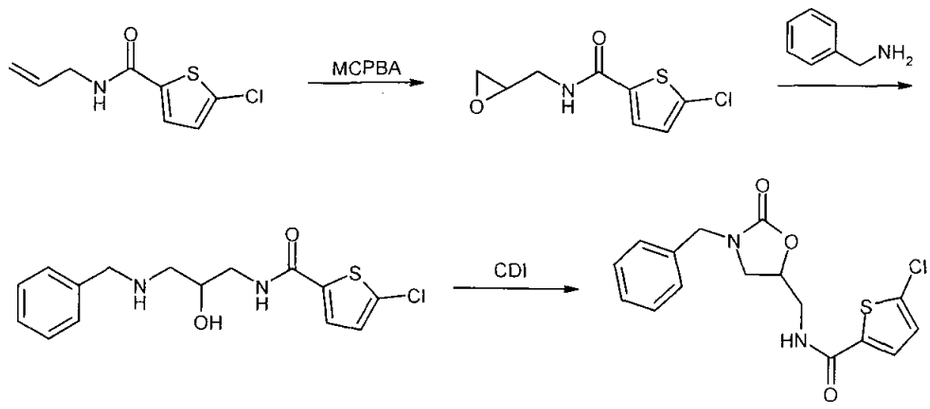
preparado de esta manera tiene un anillo de fenilo en la molécula, es posible seguir una reacción con ácido clorosulfónico y posteriormente reacción con aminas para dar las sulfonamidas correspondientes.

Los procedimientos pueden ilustrarse a modo de ejemplo por los siguientes diagramas de fórmulas:

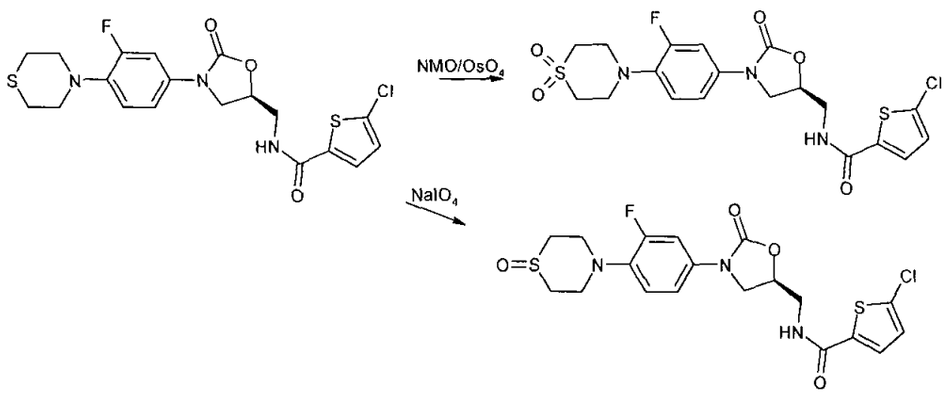
[A]



[B]



La etapa de oxidación descrita anteriormente, que se realiza cuando es apropiado, puede ilustrarse a modo de ejemplo por los siguientes diagramas de fórmulas:



Los disolventes adecuados para los procedimientos descritos anteriormente son en este caso disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. Éstos incluyen halohidrocarburos, tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetileno o tricloroetileno, éteres, tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, alcoholes, tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *terc*-butanol, hidrocarburos, tales como benceno, xileno, tolueno, hexano o ciclohexano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, piridina, triamida hexametilfosfórica o agua.

Análogamente, es posible emplear mezclas de disolventes compuestas por los disolventes mencionados anteriormente.

Los reactivos de activación o acoplamiento adecuados para los procedimientos descritos anteriormente son en estos casos los reactivos usados habitualmente para estos propósitos, por ejemplo, *N'*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida · HCl, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida, 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol · H_2O y similares.

Las bases adecuadas son las bases inorgánicas u orgánicas habituales. Éstas incluyen preferiblemente hidróxidos de metales alcalinos, tales como, por ejemplo, hidróxido sódico o potásico o carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato sódico o potásico o metanolato sódico o potásico o etanolato sódico o potásico o *terc*-butóxido potásico o amidas, tales como sodamida, *bis*-(trimetilsilil)amida de litio o diisopropilamida de litio o aminas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina, diisopropilamina, 4-*N,N*-dimetilaminopiridina o piridina.

La base puede emplearse en estos casos en una cantidad de 1 a 5 mol, preferiblemente de 1 a 2 mol, basándose en 1 mol de los compuestos de fórmula general (II).

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

Las reacciones puede realizarse a presión atmosférica, elevada o reducida (por

ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 5 bar), en general a presión atmosférica.

Los agentes de oxidación selectiva adecuados tanto para preparar epóxidos como para la oxidación que se realiza opcionalmente para dar la sulfona, sulfóxido o *N*-óxido son, por ejemplo, ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA), metaperiodato sódico, *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO), ácido monoperoxiftálico o tetraóxido de osmio.

Las condiciones usadas para preparar los epóxidos son las habituales para estas preparaciones.

Para condiciones detalladas para el procedimiento de oxidación, que se realiza cuando es apropiado, para dar la sulfona, sulfóxido o *N*-óxido, puede hacerse referencia a la siguiente bibliografía: M. R. Barbachyn y col., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 680 y documento WO 97/10223.

Se hace referencia adicionalmente a los Ejemplos 14 a 16 detallados en la parte experimental.

La amidinación que se realiza cuando es apropiado tiene lugar en las condiciones habituales. Para detalles adicionales, puede hacerse referencia a los Ejemplos 31 a 35 y 140 a 147.

Los compuestos de las fórmulas (II), (III), (IV) y (VI) son conocidas *per se* por los especialistas o pueden prepararse por procedimientos convencionales.

Para oxazolidinonas, en particular las 5-(aminometil)-2-oxooxazolidinas requeridas, véanse también los documentos WO 98/01446; WO 93/23384; WO 97/03072; J. A. Tucker y col., J. Med. Chem. **1998**, *41*, 3727; S. J. Brickner y col., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 673; W. A. Gregory y col., J. Med. Chem. **1989**, *32*, 1673.

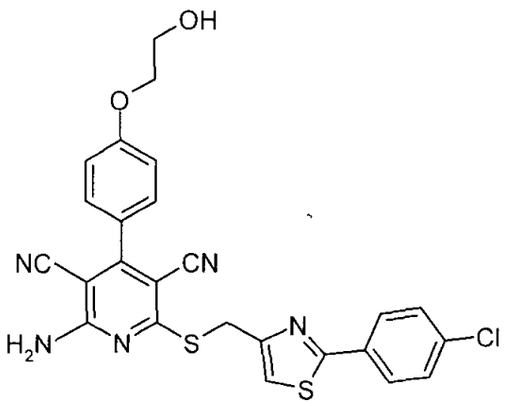
Un compuesto preferido A) de la fórmula (I) para uso en las combinaciones es 5-cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida, el compuesto del Ejemplo 44.

Las combinaciones de la invención son particularmente adecuadas para la prevención o tratamiento de tromboembolias cardiógenas y la prevención, reducción o terminación de arritmias.

Los antiarrítmicos adecuados de la combinación de la invención incluidos son, por ejemplo, antiarrítmicos de la clase I, II, III y IV. Un ejemplo que puede mencionarse de un ingrediente activo de combinación adecuado de antiarrítmicos con efecto de la clase I es: propafenona. Son ejemplos que pueden mencionarse de ingredientes activos de combinación adecuados de antiarrítmicos con efecto de la clase II: antagonistas del adrenorreceptor β, tales como atenolol, timolol, metoprolol, acebutolol, propranolol, oxprenolol, bupranolol, carteolol, celiprolol, mepindolol, nadolol, penbutolol, pindolol. Son ejemplos que pueden mencionarse de ingredientes activos de combinación adecuados de antiarrítmicos con efecto de la clase III: sotalol, amiodarona, dofetelide, azimilide, ibutalide. Son ejemplos que pueden mencionarse de ingredientes activos de combinación adecuados de antiarrítmicos con efecto de

la clase IV: bloqueantes de los canales de calcio, tales como verapamil, gallopamil, diltiazem.

Además, son adecuadas como ingredientes activos de combinación B) sustancias que tienen actividad antiarrítmica pero que no corresponden a esta clasificación, especialmente agonistas de adenosina A1, por ejemplo los agonistas de análogos de adenosina A1, tales como tecadenoson y selodenoson (Trial to Evaluate the Management of Paroxismal Supraventricular Tachycardia During an Electrophysiology Study With Tecadenoson, K. A. Ellenbogen y col. for the TEMPEST Study Group, Circulation **2005**, *111*, 3202-3208; L. Yan y col., Adenosine receptor agonists: from basic medicinal chemistry to clinical development, Expert Opinion on Emerging Drugs, Noviembre de **2003**, Vol. 8, Nº 2, páginas 537-576). Se da preferencia particular a las sustancias análogas no-adenosina disponibles por vía oral que se describen en los documentos WO 02/25210, WO 02/070520, WO 02/070484, WO 02/070485, WO 02/079196, WO 02/079195, WO 03/008384 y WO 03/053441, cuya descripción se incorpora como referencia. Se da preferencia muy particular a 2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3,5-piridinadicarbonitrilo (documento WO 03/053441, Ejemplo 6) de la fórmula

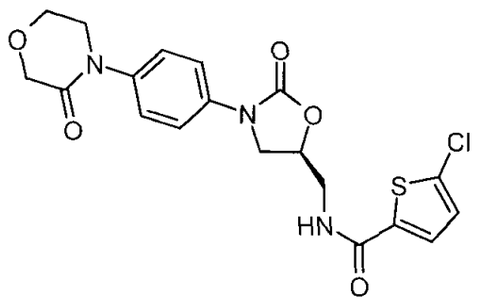


y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Los ingredientes activos de la combinación individual B) son conocidos en la bibliografía y algunos están disponibles en el mercado. Cuando es apropiado, pueden ser, igual que las oxazolidinonas de la fórmula (I), en dosis subterapéuticamente eficaces.

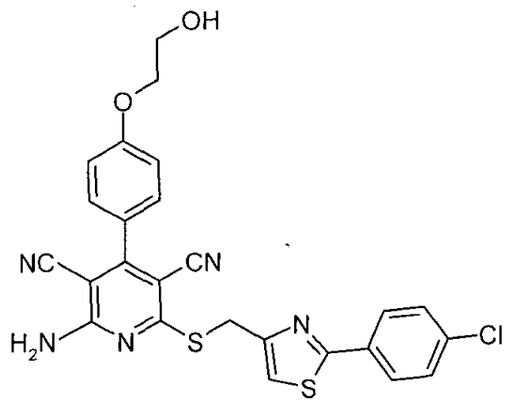
En una realización particularmente preferida de la invención, la combinación comprende

A) el compuesto 5-cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida de la fórmula



o una de las sales, solvatos y solvatos de las sales del mismo, y

B) el compuesto 2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3,5-piridinadicarbonitrilo de la fórmula



o una de las sales, solvatos y solvatos de las sales del mismo.

Todas las formas de administración habituales son adecuadas para la administración de las combinaciones de la invención. La administración se realiza, preferiblemente, por vía oral, lingual, sublingual, bucal, rectal, tópica o parenteral (es decir, evitando el tracto gastrointestinal, es decir, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intracutánea, subcutánea, transdérmica, intraperitoneal o intramuscular).

La presente invención incluye preparaciones farmacéuticas que, aparte de excipientes y/o vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente adecuados, comprenden una o más combinaciones de la invención, o que están constituidas por una combinación de la invención, y procedimientos para producir estas preparaciones.

Se pretende que las combinaciones de la invención estén presentes en las preparaciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en una concentración de aproximadamente el 0,1 al 99,5, preferiblemente de aproximadamente el 0,5

al 95% en peso de la mezcla completa.

Las preparaciones farmacéuticas mencionadas anteriormente, aparte de las combinaciones de la invención, también pueden comprender ingredientes farmacéuticos activos adicionales.

Las preparaciones farmacéuticas mencionadas anteriormente pueden producirse de una forma convencional por procedimientos conocidos, por ejemplo, mezclando el ingrediente activo o los ingredientes activos con el vehículo o vehículos.

En general, se ha demostrado que es ventajoso administrar las combinaciones de la invención en cantidades totales de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, en particular, de aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal cada 24 horas, cuando sea apropiado en forma de múltiples dosis individuales, para conseguir los resultados deseados.

No obstante, puede ser necesario desviarse cuando sea apropiado de las cantidades mencionadas anteriormente, en particular dependiendo del peso corporal, de la naturaleza de la vía de administración, del tipo y de la gravedad del trastorno, de la respuesta del individuo al medicamento, de la naturaleza de la formulación y del tiempo o de los intervalos durante los que se realiza la administración. Por lo tanto, en algunos casos puede ser suficiente arreglarse con menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en

otros casos el límite superior mencionado debe sobrepasarse. Puede ser conveniente, por ejemplo, cuando se administran cantidades relativamente grandes, distribuirlas a lo largo del día, en particular, en múltiples dosis individuales o como una infusión continua.

Por lo tanto, la invención también se refiere a las combinaciones definidas anteriormente para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos.

La invención también se refiere a medicamentos que comprenden al menos una de las combinaciones definidas anteriormente y, cuando sea apropiado, ingredientes farmacéuticos activos adicionales.

La invención también se refiere al uso de las combinaciones de la invención para la preparación de medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos descritos anteriormente, preferiblemente de trastornos tromboembólicos y/o complicaciones tromboembólicas.

Los "trastornos tromboembólicos" incluyen, en el contexto de la presente invención en particular, trastornos tales como infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST) y sin elevación del segmento ST (IMSEST), angina de pecho estable, angina de pecho inestable, reobliteraciones y reestenosis después de cirugías coronarias tales como angioplastia o derivación aortocoronaria, enfermedades obliterantes de las arterias periféricas, embolias pulmonares, trombosis venosas profundas y trombosis venosas renales, accidentes isquémicos transitorios y apoplejía trombótica y tromboembólica.

Por lo tanto, las combinaciones de la invención también son adecuadas para la prevención y el tratamiento de tromboembolias cardiógenas tales como, por ejemplo, isquemias cerebrales, apoplejía y tromboembolias e isquemias sistémicas en pacientes con arritmias cardiacas agudas, intermitentes o persistentes tales como, por ejemplo, fibrilación auricular y las que experimentan una cardioversión, también en pacientes con enfermedades de las válvulas cardiacas o con válvulas cardiacas artificiales. Además, las combinaciones de la invención son adecuadas para el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada (CID).

También se producen complicaciones tromboembólicas junto con anemia hemolítica microangiopática, circulaciones extracorporales, tales como hemodiálisis, y prótesis de válvulas cardiacas.

Los datos en porcentaje de los siguientes ejemplos se basan en cada caso en el peso; las partes son partes en peso.

Ejemplos

A Evaluación de la actividad fisiológica

1. Actividad fisiológica de compuestos de fórmula (I)

Los compuestos de fórmula (I) actúan en particular como inhibidores selectivos del factor de coagulación Xa y no inhiben, o también inhiben pero sólo a concentraciones marcadamente superiores, otras serina proteasas tales como trombina, plasmina o tripsina.

Los inhibidores del factor de coagulación Xa se denominan "selectivos" cuando sus valores de CI_{50} para la inhibición del factor Xa son 100 veces, preferiblemente 500 veces, en particular 1000 veces menores que los valores de CI_{50} para la inhibición de otras serina proteasas, en particular trombina, plasmina y tripsina, haciéndose referencia en lo que se refiere a los procedimientos de ensayo para determinar la selectividad a los procedimientos de ensayo de los Ejemplos A-1) a.1) y a.2) que se describen a continuación.

Las propiedades biológicas particularmente ventajosas de los compuestos de fórmula (I) pueden determinarse mediante los procedimientos siguientes.

a) Descripción del ensayo (*in vitro*)

a.1) Medición de la inhibición del factor Xa

La actividad enzimática del factor Xa (FXa) humano se midió a través de la conversión de un sustrato cromogénico específico de FXa. En este caso, el factor Xa elimina la *p*-nitroanilina del sustrato cromogénico. Las determinaciones se realizaron en placas de microtitulación de la manera siguiente.

Las sustancias de ensayo se disolvieron a diversas concentraciones en DMSO y se incubaron con FXa humano (0,5 nmol/l disueltos en tampón tris [C,C,C-*tris*(hidroximetil)-aminometano] 50 mmol/l, NaCl 150 mmol/l, BSA (albúmina de suero bovino) al 0,1%, pH = 8,3) a 25°C durante 10 minutos. El DMSO puro sirve como control. Después, se añadió el sustrato cromogénico (Pefachrome® FXa de Pentapharm 150 µmol/l). Después de la incubación a 25°C durante 20 minutos, se determinó la extinción a 405 nm. Las extinciones de las mezclas de ensayo con sustancia de ensayo se compararon con las mezclas de control sin sustancia de ensayo y de ahí se calcularon los valores de CI_{50}.

a.2) Determinación de la selectividad

La inhibición selectiva del FXa se demostró investigando la inhibición por las sustancias de ensayo de otras serina proteasas humanas tales como trombina, tripsina y plasmina. La actividad enzimática de la trombina (75 mU/ml), de la tripsina (500 mU/ml) y de la plasmina (3,2 nmol/l) se determinó mediante la disolución de estas enzimas en tampón tris (100 mmol/l, $CaCl_2$ 20 mmol/l, pH = 8,0) y la incubación con sustancia de ensayo o disolvente durante 10 minutos. Después, se inició la reacción enzimática mediante la adición de los sustratos

cromogénicos específicos apropiados (Chromozym Thrombin® de Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin® de Boehringer Mannheim y Chromozym Plasmin® de Boehringer Mannheim) y se determinó la extinción a 405 nm después de 20 minutos. Todas las determinaciones se realizaron a 37°C. Las extinciones de las mezclas de ensayo con sustancia de ensayo se compararon con las mezclas de control sin sustancia de ensayo y de ahí se calcularon los valores de CI_{50}.

a.3) Determinación del efecto anticoagulante

El efecto anticoagulante de las sustancias de ensayo se determinó *in vitro* en plasma humano. Con este fin, se recogió sangre humana en una solución de citrato sódico 0,11 molar en una proporción de mezcla de citrato sódico/sangre de 1/9. La sangre se mezcló perfectamente inmediatamente después de recogerse y se centrifugó a aproximadamente 2000 g durante 10 minutos. El sobrenadante se retiró mediante una pipeta. El tiempo de protrombina (PT, sinónimo de ensayo de Quick) se determinó en presencia de concentraciones variables de sustancia de ensayo o del disolvente apropiado, usando un kit de ensayo disponible en el mercado (Neoplastin® de Boehringer Mannheim). Los compuestos de ensayo se incubaron con el plasma a 37°C durante 10 minutos. Después, se indujo la coagulación mediante la adición de tromboplastina y se determinó el tiempo de activación de la coagulación. Se halló la concentración de sustancia de ensayo que ocasiona una duplicación del tiempo de protrombina.

b) Determinación del efecto antitrombótico (*in vivo*)

b.1) Modelo de derivación arteriovenosa (rata)

Se anestesiaron ratas macho en ayunas (cepa: HSD CPB: WU) que pesaban 200-250 g con una solución de Rompun/Ketavet (12 mg/kg/50 mg/kg). Se indujo la formación de trombos en una derivación arteriovenosa mediante un procedimiento basado en el descrito por Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. (**1994**), 113, 1209-1214. Con este fin, se expusieron la vena yugular izquierda y la arteria carótida derecha. Se realizó una derivación extracorporal entre los dos vasos usando un tubo de polietileno de 10 cm de longitud (PE 60). Este tubo de polietileno se aseguró en el centro conectando un tubo de polietileno adicional de 3 cm de longitud (PE 160) que contenía un hilo de nailon áspero formando un bucle para producir una superficie trombogénica. La circulación extracorporal se mantuvo durante 15 minutos. Después, se retiró la derivación y se pesó inmediatamente el hilo de nailon con el trombo. El peso preliminar del hilo de nailon se había hallado antes del comienzo del experimento. Las sustancias de ensayo se administraron por vía intravenosa a través de la vena de la cola o por vía oral mediante alimentación por sonda nasogástrica en animales conscientes antes de instaurar la circulación extracorporal. Los resultados se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1: Efecto antitrombótico en el modelo de derivación arteriovenosa (rata) después de la administración por vía oral o intravenosa

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

b.2) Modelo de trombosis arterial (rat)

Se anestesiaron ratas macho en ayunas (cepa: HSD CPB: WU) como se ha descrito anteriormente. Las ratas tenían un peso medio de aproximadamente 200 g. Se expuso la arteria carótida izquierda (aproximadamente 2 cm). Se indujo la formación de un trombo arterial mediante lesión mecánica del vaso por un procedimiento basado en el descrito por K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (**1977**), 301, 115-119. Con este fin, se pinzó la arteria carótida expuesta para aislarla del flujo sanguíneo, se enfrió hasta –12ºC en un canal metálico durante 2 minutos y, para normalizar el tamaño del trombo, se comprimió al mismo tiempo con un peso de 200 g. Después, se redujo adicionalmente el flujo sanguíneo colocando una grapa alrededor de la arteria carótida en posición distal a la sección lesionada del vaso. Se retiró el pinzamiento proximal y se cerró la herida y se volvió a abrir después de 4 horas para retirar la sección lesionada del vaso. La sección del vaso se abrió

longitudinalmente y se retiró el trombo de la sección lesionada del vaso. Se midió inmediatamente el peso húmedo del trombo. Las sustancias de ensayo se administraron por vía intravenosa a través de la vena de la cola o por vía oral mediante alimentación por sonda nasogástrica en animales conscientes al comienzo del experimento.

b.3) Modelo de trombosis venosa (rat)

Se anestesiaron ratas macho en ayunas (cepa: HSD CPB: WU) como se ha descrito anteriormente. Las ratas tenían un peso medio de aproximadamente 200 g. Se expuso la vena yugular izquierda (aproximadamente 2 cm). Se indujo la formación de un trombo venoso mediante lesión mecánica del vaso por un procedimiento basado en el descrito por K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (**1977**), 301, 115-119. Con este fin, se pinzó la vena yugular expuesta para aislarla del flujo sanguíneo, se enfrió hasta –12°C en un canal metálico durante 2 minutos y, para normalizar el tamaño del trombo, se comprimió al mismo tiempo con un peso de 200 g. Se restauró el flujo sanguíneo y se cerró la herida. Después de 4 horas, se volvió a abrir la herida para retirar el trombo de las secciones lesionadas de los vasos. Se midió inmediatamente el peso húmedo de los trombos. Las sustancias de ensayo se administraron por vía intravenosa a través de la vena de la cola o por vía oral mediante alimentación por sonda nasogástrica en animales conscientes al comienzo del experimento.

B Ejemplos de preparación

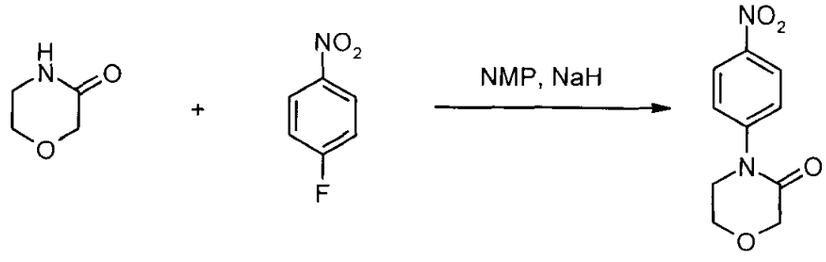
Compuestos de partida

La preparación de 3-morfolinona se describe en el documento US 5 349 045.

La preparación de *N*-(2,3-epoxipropil)ftalimida se describe en J.-W. Chem y col. Tetrahedron Lett. **1998**, *39*, 8483.

Las anilinas sustituidas pueden obtenerse haciendo reaccionar, por ejemplo, 4-fluoronitrobenceno, 2,4-difluoronitrobenceno o 4-cloronitrobenceno con las aminas o amidas apropiadas en presencia de una base. Esto también puede realizarse con el uso de catalizadores de Pd, tales como $Pd(OAc)_2$/DPPF/NaOt-Bu (Tetrahedron Lett. **1999**, *40*, 2035) o cobre (Renger, Synthesis **1985**, 856; Aebischer y col., Heterocicles **1998**, *48*, 2225). Los compuestos haloaromáticos sin un grupo nitro pueden convertirse inicialmente en las amidas correspondientes exactamente de la misma manera con el fin de que después estén sustancialmente nitradas en la posición 4 (documento US 3279880).

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



Se disuelven 2 mol (202 g) de morfolin-3-ona (E. Pfeil, U. Harder, Angew. Chem. 79, **1967**, 188) en 2 l de *N*-metilpirrolidona (NMP). Después, se añaden en porciones 88 g (2,2 mol) de hidruro sódico (al 60% en parafina) durante un periodo de 2 h. Después de que cese el desprendimiento de hidrógeno, se añaden gota a gota 282 g (2 mol) de 4-fluoronitrobenceno mientras se enfría a temperatura ambiente durante el transcurso de 1 h, y después la mezcla de reacción se agita durante una noche. Posteriormente, se retiran por destilación 1,7 l del volumen líquido a 12 mbar y 76°C, el residuo se vierte en 2 l de agua y esta mezcla se extrae dos veces con 1 l de acetato de etilo cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y después se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se retira por destilación al vacío. La purificación se realiza por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo (1:1) y posterior cristalización en acetato de etilo. El producto se obtiene como 78 g de un sólido de incoloro a parduzco con un rendimiento teórico del 17,6%.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 3,86 (m, 2 H, C*H*$_2$CH$_2$), 4,08 (m, 2 H, CH$_2$C*H*$_2$), 4,49 (s, 2 H, C*H*$_2$CO), 7,61 (d, 2 H, ^3J = 8,95 Hz, C*H*CH), 8,28 (d, 2 H, ^3J = 8,95 Hz, CHC*H*)

EM (% de I.r.) = 222 (74, M^+), 193 (100), 164 (28), 150 (21), 136 (61), 117 (22), 106 (24), 90 (37), 76 (38), 63 (32), 50 (25)

Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga:

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

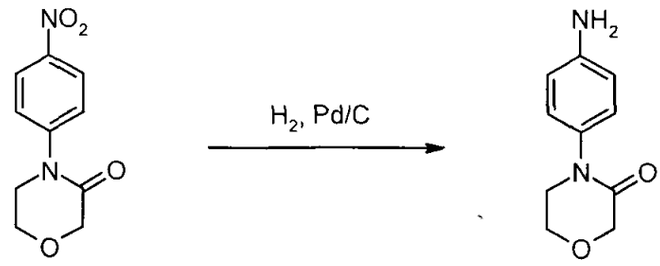
4-(*N*-piperidonil)nitrobenceno

3-fluoro-4-(*N*-piperidonil)nitrobenceno

4-(*N*-pirrolidonil)nitrobenceno

3-fluoro-4-(*N*-pirrolidonil)nitrobenceno

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



Se disuelven 63 g (0,275 mol) de 4-(4-morfolin-3-onil)nitrobenceno en 200 ml de tetrahidrofurano en un autoclave, se añaden 3,1 g de Pd/C (al 5%) y la mezcla se hidrogena a una presión de hidrógeno de 50 bar a 70ºC durante 8 h. Después de la filtración del catalizador, el disolvente se retira por destilación al vacío y el producto se purifica por cristalización en acetato de etilo. El producto se obtiene como 20 g de un sólido de incoloro a azulado con un rendimiento teórico del 37,6%.

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

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 3,67 (m, 2 H, C*H*$_2$CH$_2$), 3,99 (m, 2 H, CH$_2$C*H*$_2$), 4,27 (s, 2 H, C*H*$_2$CO), 6,68 (d, 2 H, ^3J = 8,71 Hz, C*H*CH), 7,03 (d, 2 H, ^3J = 8,71 Hz, CHC*H*)

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

Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga:

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

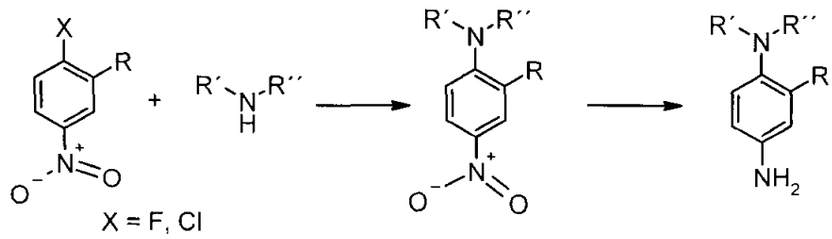
4-(*N*-piperidonil)anilina

3-fluoro-4-(*N*-piperidonil)anilina

4-(*N*-pirrolidonil)anilina

3-fluoro-4-(*N*-pirrolidonil)anilina

Procedimiento general para preparar anilinas 4-sustituidas haciendo reaccionar 1-fluoro-4-nitrobencenos y 1-cloro-4-nitrobencenos con aminas primarias o secundarias y posterior reducción



Se disuelven cantidades equimolares del fluoronitrobenceno o cloronitrobenceno y de la amina en dimetilsulfóxido o acetonitrilo (solución de 0,1 M a 1 M) y se agita a 100°C durante una noche. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se diluye con éter y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra. Si se obtiene un precipitado en la mezcla de reacción, éste se retira por filtración y se lava con éter o acetonitrilo. Si el producto también se encuentra en las aguas madre, éstas se tratan con éter y agua como se ha descrito. Los productos brutos pueden purificarse por

cromatografía sobre gel de sílice (mezclas de diclorometano/ciclohexano y diclorometano/etanol).

Para la posterior reducción, el compuesto de nitro se disuelve en metanol, etanol o mezclas de etanol/diclorometano (solución de 0,01 M a 0,5 M), se mezcla con paladio sobre carbono (al 10%) y se agita en atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica durante una noche. Esto se sigue de filtración y concentración. El producto bruto puede purificarse por cromatografía sobre gel de sílice (mezclas de diclorometano/etanol) o HPLC preparativa de fase inversa (mezclas de acetonitrilo/agua).

Como alternativa, también puede usarse polvo de hierro como agente reductor. Para este propósito, el compuesto de nitro se disuelve en ácido acético (solución de 0,1 M a 0,5 M) y, a 90ºC, se añaden en porciones seis equivalentes de polvo de hierro y agua (de 0,3 a 0,5 veces el volumen de ácido acético) durante el transcurso de 10-15 min. Después de 30 min más a 90ºC, la mezcla se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se trata por extracción con acetato de etilo y una solución 2 N de hidróxido sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto bruto puede purificarse por cromatografía sobre gel de sílice (mezclas de diclorometano/etanol) o HPLC preparativa de fase inversa (mezclas de acetonitrilo/agua).

Los siguientes compuestos de partida se prepararon de una manera análoga:

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,79 min.

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 0,59 min.

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 0,57 min.

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 0,64 min.

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 0,72 min.

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 0,60 min.

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 0,59 min.

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,43 min.

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 0,79 min.

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

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 0,54 min.

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

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

HPLC (procedimiento 7): tr = 3,40 min.

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 0,78 min.

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 0,77 min.

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

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

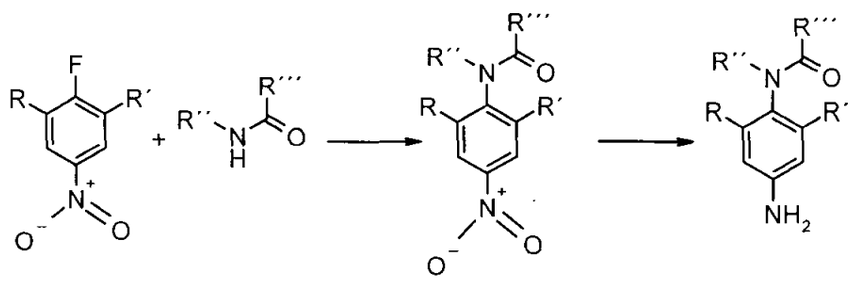
HPLC (procedimiento 4): tr = 0,67 min.

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 0,77 min.

Procedimiento general para preparar anilinas 4-sustituidas haciendo reaccionar 1-fluoro-4-nitrobencenos con amidas y posterior reducción



La amida se disuelve en DMF y se añaden 1,5 equivalentes de *terc*-butóxido potásico. La mezcla se agita a TA durante 1 h y después se añaden en porciones 1,2 equivalentes del 1-fluoro-4-nitrobenceno. La mezcla de reacción

se agita a TA durante una noche, se diluye con éter o acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto bruto puede purificarse por cromatografía sobre gel de sílice (mezclas de diclorometano/etanol).

Para la posterior reducción, el compuesto de nitro se disuelve en etanol (solución de 0,01 M a 0,5 M), se mezcla con paladio sobre carbono (al 10%) y se agita en atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica durante una noche. Esto se sigue de filtración y concentración. El producto bruto puede purificarse por cromatografía sobre gel de sílice (mezclas de diclorometano/etanol) o HPLC preparativa de fase inversa (mezclas de acetonitrilo/agua).

Como alternativa, también puede usarse polvo de hierro como agente reductor. Para este propósito, el compuesto de nitro se disuelve en ácido acético (solución de 0,1 M a 0,5 M) y, a 90ºC, se añaden en porciones seis equivalentes de polvo de hierro y agua (de 0,3 a 0,5 veces el volumen de ácido acético) durante el transcurso de 10-15 min. Después de 30 min más a 90ºC, la mezcla se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se trata por extracción con acetato de etilo y una solución 2 N de hidróxido sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto bruto puede purificarse por cromatografía sobre gel de sílice (mezclas de diclorometano/etanol) o HPLC preparativa de fase inversa (mezclas de acetonitrilo/agua).

Los siguientes compuestos de partida se prepararon de una manera análoga:

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,98 min

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,54 min.

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 1,96 min.

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 0,71 min.

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 1,85 min.

IV-6. 1-(4-Amino-2-clorofenil)-2-pirrolidinona

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,27 min.

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

partiendo de 2-fluoro-1,3-dimetil-5-nitrobenceno (Bartoli y col., J. Org. Chem. 1975, *40*, 872):

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 0,77 min.

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

partiendo de 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno:

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 0,60 min.

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

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,27 min.

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

partiendo de 6-metil-3-morfolinona (documento EP 0 350 002):

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

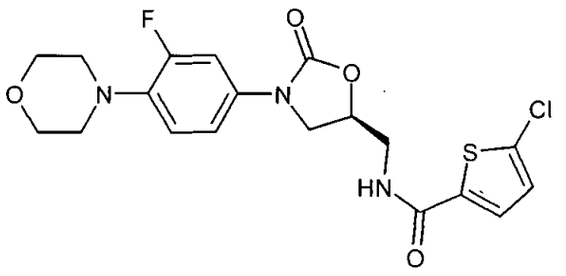
HPLC (procedimiento 4): tr = 2,43 min.

Ejemplos de síntesis

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

Ejemplo 1

Preparación de 5-cloro-*N*-{[(5*S*)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida



Se disuelven (5*S*)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (para la preparación, véase S. J. Brickner y col., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 673) (0,45 g, 1,52 mmol), ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (0,25 g, 1,52 mmol) y 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (HOBT) (0,3 g, 1,3 equivalentes) en 9,9 ml de DMF. Se añaden 0,31 g (1,98 mmol, 1,3 equivalentes) de *N'*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (EDCI) y, a temperatura ambiente, se añaden gota a gota 0,39 g (0,53 ml, 3,05 mmol, 2 equivalentes) de diisopropiletilamina (DIEA). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se añaden 2 g de gel de sílice y la mezcla se evapora a sequedad al vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de tolueno/acetato de etilo.

0,412 g (61,5% del valor teórico) del compuesto diana se obtiene con un punto de fusión (p.f.) de 197°C.

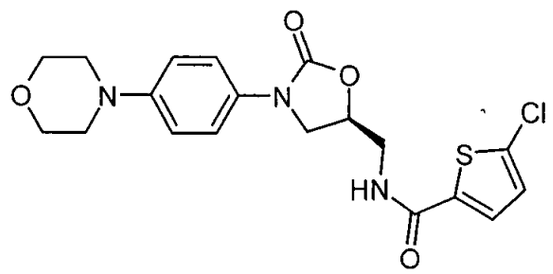
Rf (SiO_2, 1:1 de tolueno/acetato de etilo) = 0,29 (precursor = 0,0);

EM (DCI) 440,2 (M+H), patrón de Cl;

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

Ejemplo 2

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



se obtiene de forma análoga a partir de 4-morfolinofenilcarbamato de bencilo mediante la etapa de (5*S*)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (véase el Ejemplo 1).

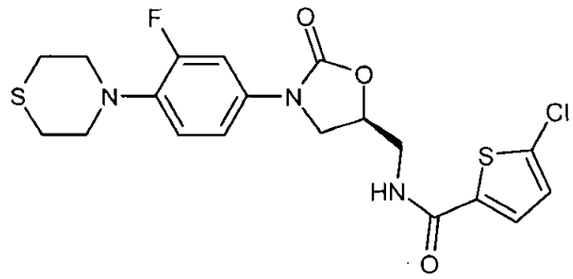
P.f.: 198°C;

CI_{50} = 43 nM;

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

Ejemplo 3

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



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

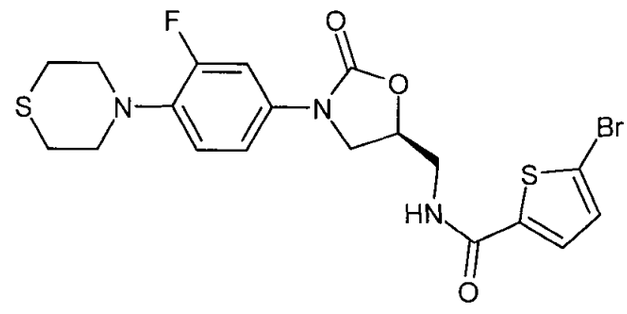
P.f.: 193ºC;

Rendimiento: 82%;

Rf (SiO_2, 1:1 de tolueno/acetato de etilo) = 0,47 (precursor = 0,0).

Ejemplo 4

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

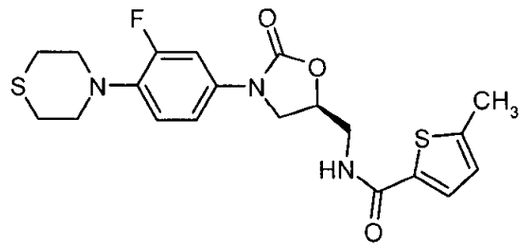


se obtiene de forma análoga a partir de ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico.

P.f.: 200°C.

Ejemplo 5

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

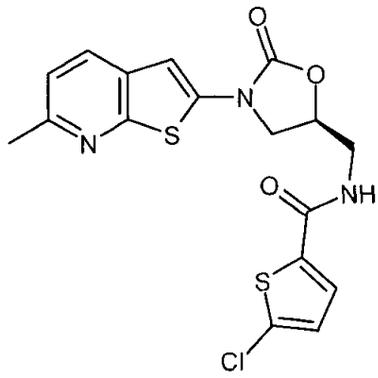


se obtiene de forma análoga a partir de ácido 5-metiltiofeno-2-carboxílico.

P.f.: 167°C.

Ejemplo 6

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

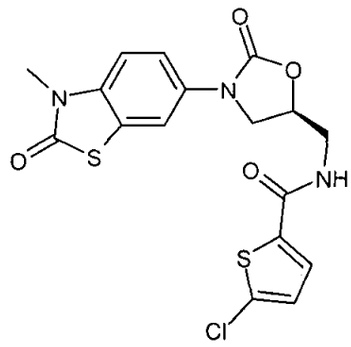


se obtiene de forma análoga a partir de (5*S*)-5-(aminometil)-3-(6-metiltieno[2,3-b]piridin-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (para la preparación, véase el documento EP 0 785 200).

P.f.: 247ºC.

Ejemplo 7

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



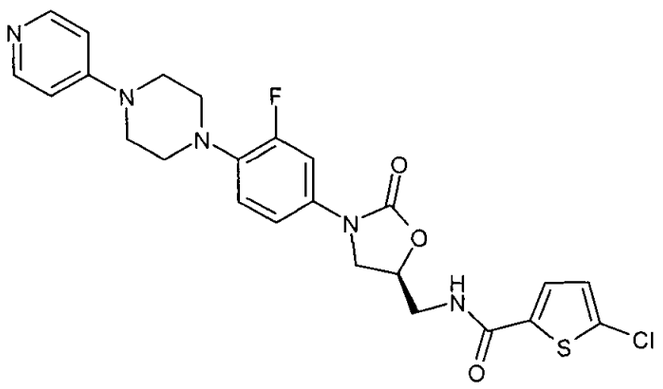
se obtiene de forma análoga a partir de 6-[(5*S*)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-metil-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (para la preparación, véase el

documento EP 0 738 726).

P.f.: 217ºC.

Ejemplo 8

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

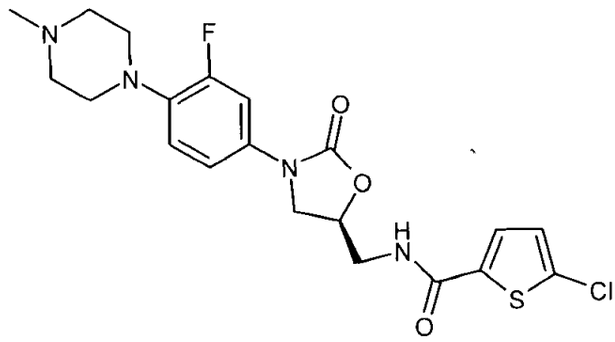


se obtiene de forma análoga a partir de (5*S*)-5-(aminometil)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-piridinil)piperazino]fenil}-1,3-oxazolidin-2-ona (preparación de manera análoga a J. A. Tucker y col., J. Med. Chem. **1998**, 41, 3727).

EM (IEN) 516 (M+H), patrón de Cl.

Ejemplo 9

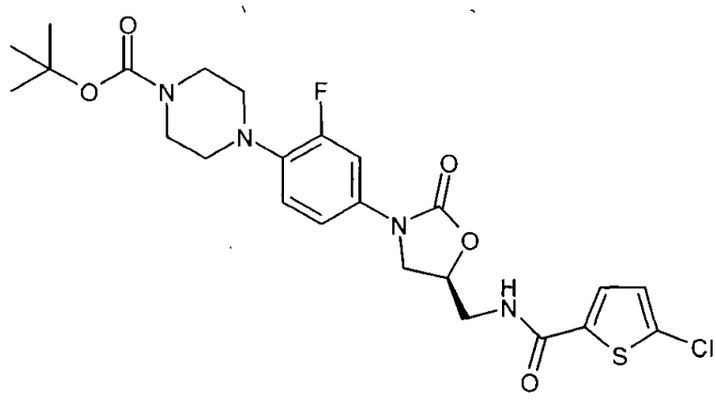
5-Cloro-*N*-({(5*S*)-3-[3-fluoro-4-(4-metilpiperazino)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida



se obtiene de forma análoga a partir de (5*S*)-5-(aminometil)-3-[3-fluoro-4-(4-metilpiperazino)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona.

Ejemplo 10

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



se obtiene de forma análoga a partir de (5*S*)-5-(aminometil)-3-[3-fluoro-4-(4-*terc*-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (para la preparación,

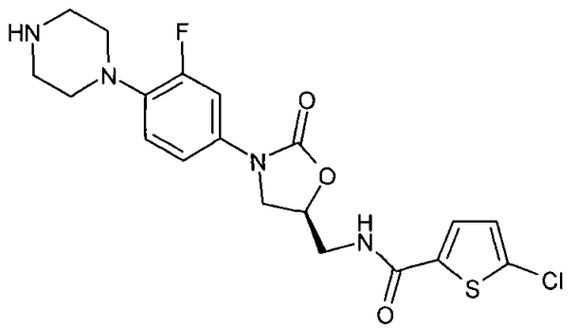
véase el documento WO 0 93/23384 que ya se ha citado).

P.f.: 184ºC;

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

Ejemplo 11

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



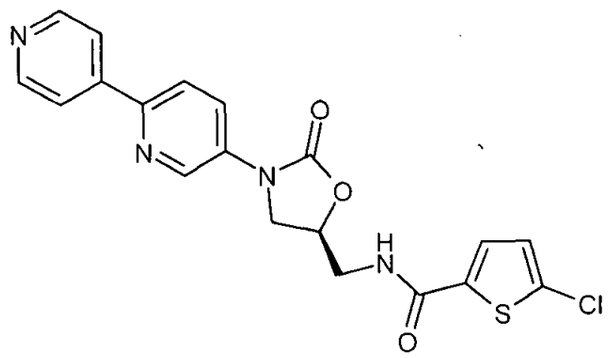
se obtiene haciendo reaccionar el Ejemplo 12 con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno.

CI_{50} = 140 nM;

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

Ejemplo 12

5-Cloro-*N*-[((5*S*)-3-(2,4`-bipiridinil-5-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida



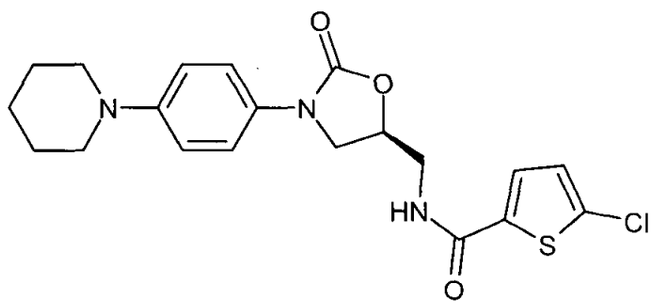
se obtiene de forma análoga a partir de (5*S*)-5-aminometil-3-(2,4`-bipiridinil-5-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-ona (para la preparación, véase el documento EP 0 789 026).

Rf (SiO_2, acetato de etilo/etanol 1:2) = 0,6;

EM (IEN) 515 (M+H), patrón de Cl.

Ejemplo 13

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



se obtiene a partir de 5-(hidroximetil)-3-(4-piperidinofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (para la preparación, véase el documento DE 2708236) después mesilación,

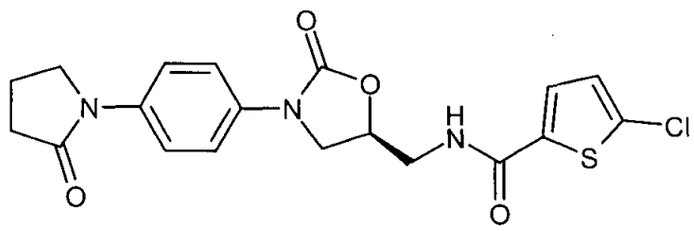
reacción con ftalimida potásica, hidrazinolisis y reacción con ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico.

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

P.f. 205°C.

Ejemplo 17

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



Se obtiene 5-cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida a partir de 1-(4-aminofenil)pirrolidin-2-ona (para la preparación, véase Reppe y col., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; **1955**; 209) de manera análoga al esquema de síntesis conocido (véase S.J. Brickner y col., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 673) después reacción con cloruro de benciloxicarbonilo, posterior reacción con butirato de *R*-glicidilo, mesilación, reacción con ftalimida potásica, hidrazinolisis en metanol y finalmente reacción con ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico. La 5-cloro-N-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida obtenida de esta manera tiene un CI_{50} de 4 nM (procedimiento de ensayo para el CI_{50} de acuerdo con el Ejemplo A-1, a.1) "Measurement of factor Xa inhibition" descrito

anteriormente).

P.f.: 229°C;

Rf (SiO_2, 1:1 de tolueno/acetato de etilo) = 0,05 (precursor: = 0,0);

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

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

Las etapas individuales de la síntesis del Ejemplo 17 descrito anteriormente, con los precursores respectivos, son las siguientes:

Se añaden lentamente 4,27 g (25,03 mmol) de cloroformiato de bencilo a 4 g (22,7 mmol) de 1-(4-aminofenil)pirrolidin-2-ona y 3,6 ml (28,4 mmol) de *N,N*-dimetilanilina en 107 ml de tetrahidrofurano a -20°C. La mezcla se agita a -20°C durante 30 minutos y después se deja que alcance la temperatura ambiente. Se añaden 0,5 l de acetato de etilo y la fase orgánica se lava con 0,5 l de una solución saturada de NaCl. La fase orgánica retirada se seca con $MgSO_4$ y el disolvente se evapora al vacío. El residuo se tritura con éter dietílico y se retira por filtración con succión. Se obtienen 5,2 g (73,8% del valor teórico) de 4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenilcarbamato de bencilo en forma de cristales de color beige pálido con un punto de fusión de 174°C.

Se añaden gota a gota 7,27 ml de una solución 2,5 M de *n*-butillitio (BuLi) en hexano a 1,47 g (16,66 mmol) de alcohol isoamílico en 200 ml de

tetrahidrofurano en atmósfera de argón a -10ºC, se añaden 8 ml más de la solución de BuLi que son necesarios hasta que cambia el color del indicador de *N*-bencilidenobencilamina añadido. La mezcla se agita a -10ºC durante 10 minutos y se enfría a -78ºC y se añade lentamente una solución de 4,7 g (15,14 mmol) de 4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenilcarbamato de bencilo. Después, se añaden 4 ml más de solución de *n*-BuLi hasta que el color del indicador cambia a rosa. La mezcla se agita a -78ºC durante 10 minutos, se añaden 2,62 g (18,17 mmol) de butirato de *R*-glicidilo y la mezcla se agita a -78ºC durante 30 minutos.

Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente durante una noche, a la mezcla se le añaden 200 ml de aguay el contenido de THF se evapora al vacío. El residuo acuoso se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se seca con $MgSO_4$ y se concentra al vacío. El residuo se tritura con 500 ml de éter dietílico y los cristales que se han separado se retiran por filtración con succión al vacío.

Se obtienen 3,76 g (90% del valor teórico) de (5*R*)-5-(hidroximetil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona con un punto de fusión de 148ºC y un Rf (SiO_2, 1:1 de tolueno/acetato de etilo) = 0,04 (precursor = 0,3).

Se introducen 3,6 g (13,03 mmol) de (5*R*)-5-(hidroximetil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona y 2,9 g (28,67 mmol) de trietilamina en 160 ml de diclorometano a 0ºC con agitación. Se añaden 1,79 g (15,64 mmol) de cloruro de metanosulfonilo con agitación y la mezcla se agita a 0ºC durante 1,5

horas y a temperatura ambiente durante 3 h.

La mezcla de reacción se lava con agua y la fase acuosa se extrae una vez más con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se secan con $MgSO_4$ y se evaporan. Después, el residuo (1,67 g) se disuelve en 70 ml de acetonitrilo, se añaden 2,62 g (14,16 mmol) de ftalimida potásica y la mezcla se agita en un recipiente cerrado a 180ºC en un horno microondas durante 45 minutos.

La mezcla se retira por filtración del residuo insoluble, el filtrado se concentra al vacío, el residuo (1,9 g) se disuelve en metanol y se añaden 0,47 g (9,37 mmol) de hidrazina hidrato. La mezcla se lleva a ebullición durante 2 horas y se enfría, se añade una solución saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrae seis veces con un total de 2 l de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados de la (5S)-5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona bruta se secan con $MgSO_4$ y se concentran al vacío.

En etapa final, se prepara 5-cloro-N-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida disolviendo 0,32 g (1,16 mmol) de la (5*S*)-5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona preparada anteriormente, ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (0,19 g; 1,16 mmol) y 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol hidrato (HOBT) (0,23 g, 1,51 mmol) en 7,6 ml de DMF. Se añaden 0,29 g (1,51 mmol) de *N'*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (EDCI) y, a temperatura ambiente, se añaden gota a gota 0,3 g (0,4 ml; 2,32 mmol, 2 equivalentes) de diisopropiletilamina (DIEA). La mezcla

se agita a temperatura ambiente durante una noche.

La mezcla se evapora a sequedad al vacío y el residuo se disuelve en 3 ml de DMSO y se cromatografía sobre una RP-MPLC con gradientes de acetonitrilo/agua/TFA al 0,5%. El contenido de acetonitrilo se retira por evaporación de las fracciones apropiadas y el compuesto precipitado se retira por filtración con succión. Se obtienen 0,19 g (39% del valor teórico) del compuesto diana.

Los siguientes se prepararon de una manera análoga:

Ejemplo 18

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

El compuesto 5-cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida se obtiene a partir de 4-pirrolidin-1-ilanilina (Reppe y col., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; **1955**; 151) de manera análoga al Ejemplo 17.

CI_{50} = 40 nM;

P.f.: 216ºC;

Rf (SiO_2, 1:1 de tolueno/acetato de etilo) = 0,31 [precursor: = 0,0].

Ejemplo 19

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

tiofenocarboxamida

El compuesto 5-cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(dietilamino)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida se obtiene de forma análoga a partir de *N,N*-dietilfenil-1,4-diamina (documento US 2 811 555; **1955**).

CI_{50} = 270 nM;

P.f.: 181°C;

Rf (SiO_2, 1:1 de tolueno/acetato de etilo) = 0,25 [precursor: = 0,0].

Ejemplo 36

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

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

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

HPLC (procedimiento 1): tr (%) = 3,77 (98).

CI_{50}: 1,26 μM

Ejemplo 37

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

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

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

HPLC (procedimiento 2): tr (%) = 4,31 (100).

CI_{50}: 33 nM

Ejemplo 38

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

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

EM (IEN): m/z (%) = 486 ($[M+H]^+$, 100), patrón de Cl;

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 4,07 (100).

CI_{50}: 2 μM

Ejemplo 39

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

partiendo de 4-(1-azetidinilsulfonil)anilina:

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

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 4,10 (100).

CI_{50}: 0,84 μM

Ejemplo 40

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

il)metil]-2-tiofenocarboxamida

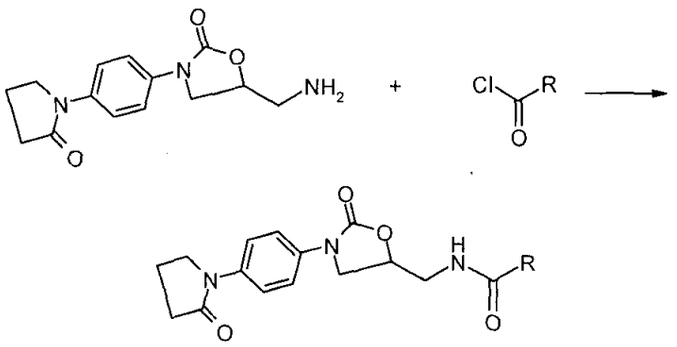
partiendo de 4-amino-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida (I.K. Khanna y col. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1619):

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

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 4,22 (100).

CI_{50}: 90 nM

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



Una solución aprox. 0,1 molar de 5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (del Ejemplo 45) (1,0 equiv.) y piridina absoluta (aprox. 6 equiv.) en diclorometano absoluto se añade gota a gota al cloruro de ácido apropiado (2,5 equiv.) en atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 h antes de que se añadan aprox. 5,5 equiv. de PS-trisamina (Argonaut Technologies). La suspensión se agita suavemente durante 2 h y, después de la dilución con

diclorometano/DMF (3:1), se filtra (la resina se lava con diclorometano/DMF) y el filtrado se concentra. El producto resultante se purifica por RP-HPLC preparativa cuando es apropiado.

El siguiente se preparó de una manera análoga:

Ejemplo 41

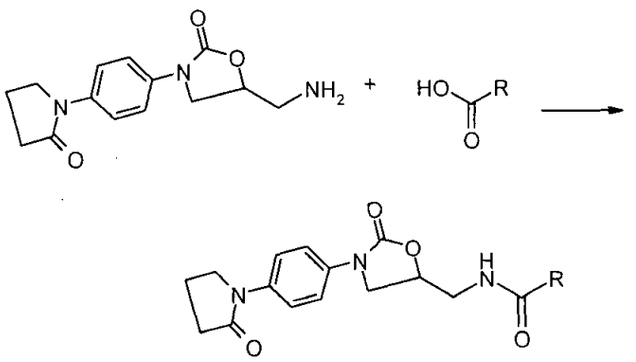
***N*-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida**

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

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

CI_{50}: 1,3 μM

Procedimiento general para preparar derivados de acilo partiendo de 5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona y ácidos carboxílicos



El ácido carboxílico apropiado (aprox. 2 equiv.) y una mezcla de diclorometano

absoluto/DMF (aprox. 9:1) se añaden a 2,9 equiv. de carbodiimida unida a resina (PS-Carbodiimida, Argonaut Technologies). Después de agitar suavemente a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 min, se añade 5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (del Ejemplo 45) (1,0 equiv.) y la mezcla se agita durante una noche antes de retirar la resina por filtración (lavando con diclorometano) y el filtrado se concentra. El producto resultante se purifica por RP-HPLC preparativa cuando es apropiado.

Los siguientes se prepararon de una manera análoga:

Ejemplo 42

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

CL-EM: m/z (%) = 400 (M+H, 100);
LC-EM (procedimiento 6): tr (%) = 3,23 (100).
CI_{50}: 0,16 μM

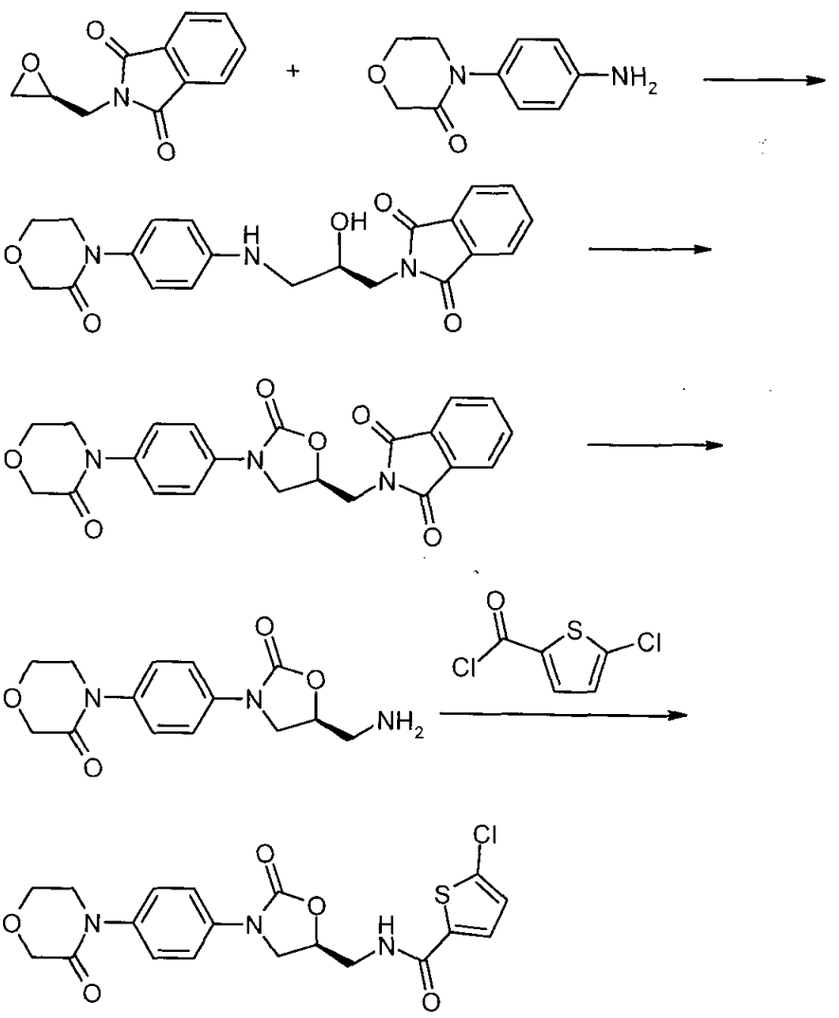
Ejemplo 43

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

CL-EM : m/z (%) = 466 (M+H, 100);
LC-EM (procedimiento 5): tr (%) = 3,48 (78).
CI_{50}: 0,014 μM

Ejemplo 44

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



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

isoindolo-1,3(2*H*)-diona:

Una suspensión de 2-[(2*S*)-2-oxiranilmetil]-1*H*-isoindolo-1,3(2*H*)-diona (A. Gutcait y col. *Tetrahedron Asym.* **1996**, *7*, 1641) (5,68 g, 27,9 mmol) y 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (5,37 g, 27,9 mmol) en etanol/agua (9:1, 140 ml) se calienta a reflujo durante 14 h (el precipitado se disuelve y, después de un tiempo, se produce una formación renovada de un precipitado). El precipitado (producto deseado) se retira por filtración, se lava tres veces con éter dietílico y se seca. Las aguas madre combinadas se concentran al vacío y, después de la adición de una segunda porción de 2-[(2*S*)-2-oxiranilmetil]-1*H*-isoindolo-1,3(2*H*)-diona (2,84 g, 14,0 mmol), se suspenden en etanol/agua (9:1, 70 ml) y se calientan a reflujo durante 13 h (el precipitado se disuelve y, después de un tiempo, se produce una formación renovada de un precipitado). El precipitado (producto deseado) se retira por filtración, se lava tres veces con éter dietílico y se seca. Rendimiento global: 10,14 g, 92% del valor teórico.

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

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 3,34 (100).

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

Se añaden *N,N'*-carbonildiimidazol (2,94 g, 18,1 mmol) y dimetilaminopiridina (cantidad catalítica) a una suspensión del amino alcohol (3,58 g, 9,05 mmol) en tetrahidrofurano (90 ml) en atmósfera de argón a temperatura ambiente. La suspensión de reacción se agita a 60°C durante 12 h (el precipitado se disuelve

y, después de un tiempo, se produce una formación renovada de un precipitado), se añade una segunda porción de *N,N'*-carbonildiimidazol (2,94 g, 18,1 mmol) y la mezcla se agita a 60°C durante 12 h más. El precipitado (producto deseado) se retira por filtración, se lava con tetrahidrofurano y se seca. El filtrado se concentra al vacío y el producto adicional se purifica por cromatografía ultrarrápida (mezclas de diclorometano/metanol). Rendimiento global: 3,32 g, 87% del valor teórico.

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

HPLC (procedimiento 4): tr (%) = 3,37 (100).

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

Se añade gota a gota metilamina (concentración del 40% en agua, 10,2 ml, 0,142 mol) a una suspensión de la oxazolidinona (4,45 g, 10,6 mmol) en etanol (102 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 h y se concentra al vacío. El producto bruto se emplea sin purificación adicional en la siguiente reacción.

Se añade gota a gota cloruro de 5-clorotiofeno-2-carbonilo (2,29 g, 12,7 mmol) a una solución de la amina en piridina (90 ml) en atmósfera de argón a 0°C. La refrigeración con hielo se retira, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h y se añade agua. La adición de diclorometano y la separación de las fases se siguen de la extracción de la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan (sulfato sódico), se

filtran y se concentran al vacío. El producto deseado se purifica por cromatografía ultrarrápida (mezclas de diclorometano/metanol). Rendimiento global: 3,92 g, 86% del valor teórico.

P.f.: 232-233ºC;

^{1}H RMN (DMSO-d^6, 200 MHz): 9,05-8,90 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,93-4,75 (m, 1H), 4,27-4,12 (m, 3H), 4,02-3,91 (m, 2H), 3,91-3,79 (dd, *J* = 6,1 Hz, 9,2 Hz, 1H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,66-3,54 (m, 2H);

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

HPLC (procedimiento 2): tr (%) = 3,60 (100);

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

CI_{50}: 0,7 nM

Los siguientes se prepararon de una manera análoga:

Ejemplo 45

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

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

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 3,65 (100).

CI_{50}: 4,2 nM

Ejemplo 46

5-Bromo-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-

il}metil)-2-tiofenocarboxamida

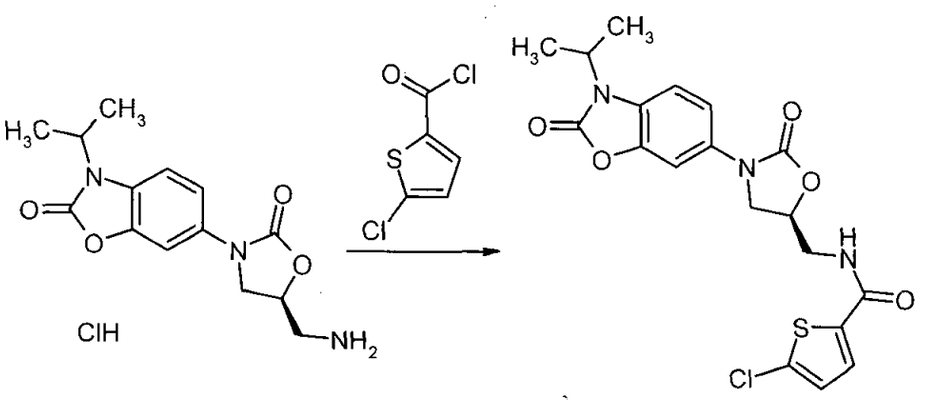
EM (IEN): m/z (%) = 480 ([M+H]$^+$, 100, patrón de Br);

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 3,87 (100).

CI_{50}: 0,3 nM

Ejemplo 47

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



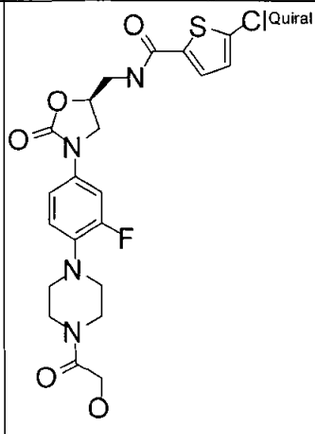
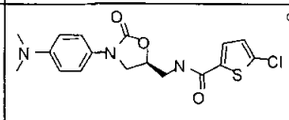
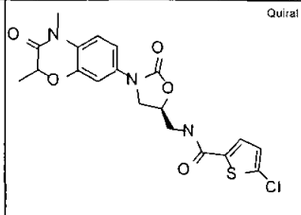
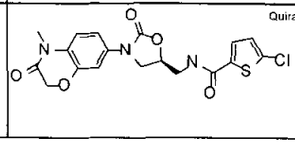
Se suspenden 200 mg (0,61 mmol) de clorhidrato de 6-[(5*S*)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-isopropil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona (documento EP 0 738 726) en 5 ml de tetrahidrofurano y se añaden 0,26 ml (1,83 mmol) de trietilamina y 132 mg (0,73 mmol) de cloruro de 5-clorotiofeno-2-carbonilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche y después se concentra. El producto se aísla por cromatografía en columna (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = de 50/1 a 20/1). Se obtienen 115 mg

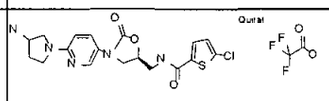
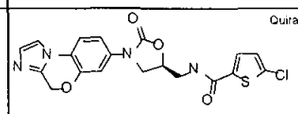
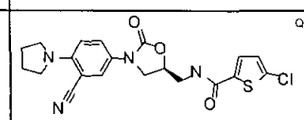
(43% del valor teórico) del compuesto deseado.

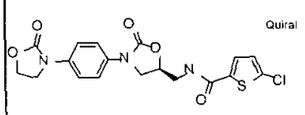
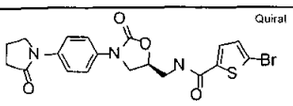
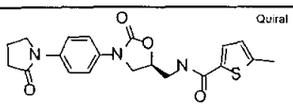
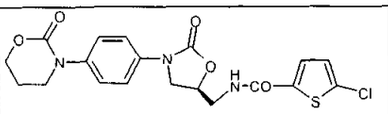
EM (IEN): m/z (%) = 436 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,78 min.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera análoga:

Ejemplo Nº	Estructura	P.f. [ºC]	CI_{50} [µM]
48		210	0,12
49		234	0,074
50		195	1,15
51		212	1,19

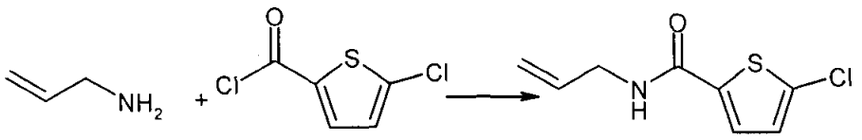
Ejemplo Nº	Estructura	P.f. [ºC]	CI_{50} [µM]
52		160	0,19
53		EM (IEN): m/z (%) = 431 ($[M+H]^+$, 100), patrón de Cl	0,74
54	 a partir de 5-amino-2-pirrolidinobenzonitrilo (Grell, W., Hurnaus, R.; Griss, G., Sauter, R.; Rupprecht, E. y col.; J. Med. Chem. **1998**, 41; 5219)	221	0,13

Ejemplo Nº	Estructura	P.f. [ºC]	CI_{50} [µM]
55	 a partir de 3-(4-aminofenil)-oxazolidin-2-ona (Artico, M. y col.; Farmaco Ed. Sci. **1969**, 24; 179)	256	0,04
56		218	0,004
57		226	0,58
255		228-230	

Los Ejemplos 20 a 30 y 58 a 139 que se muestran a continuación se refieren a la variante de procedimiento [B], donde los Ejemplos 20 y 21 describen la preparación de precursores.

Ejemplo 20

Preparación de *N*-alil-5-cloro-2-tiofenocarboxamida



Se añade gota a gota cloruro de 5-clorotiofeno-2-carbonilo (7,61 g, 42 mmol) a una solución enfriada con hielo de 2,63 ml (35 mmol) de alilamina en 14,2 ml de piridina absoluta y 14,2 ml de THF absoluto. La refrigeración con hielo se retira y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h antes de concentrarse al vacío. Al residuo se le añade agua y el sólido se retira por filtración. El producto bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano).

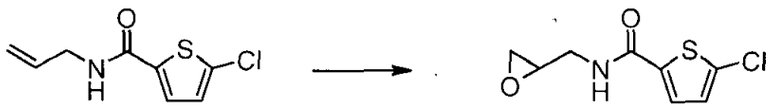
Rendimiento: 7,20 g (99% del valor teórico);

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

HPLC (procedimiento 1): tr (%) = 3,96 min (98,9).

Ejemplo 21

Preparación de 5-cloro-*N*-(2-oxiranilmetil)-2-tiofenocarboxamida



Se añade ácido *meta*-cloroperbenzoico (3,83 g, pureza aprox. del 60%) a una solución enfriada con hielo de 2,0 g (9,92 mmol) de *N*-alil-5-cloro-2-tiofenocarboxamida en 10 ml de diclorometano. La mezcla se agita durante una noche mientras se calienta a temperatura ambiente y después se lava con una

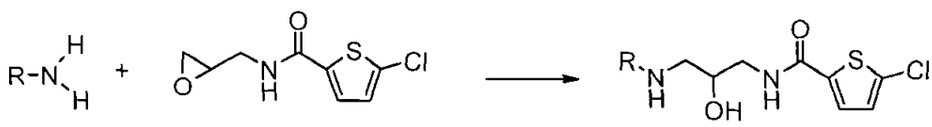
solución al 10% de bisulfato sódico (tres veces). La fase orgánica se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico (dos veces) y con una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (1:1 de ciclohexano/acetato de etilo).

Rendimiento: 837 mg (39% del valor teórico);

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

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

Procedimiento general para preparar derivados de *N*-(3-amino-2-hidroxipropil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida sustituidos partiendo de 5-cloro-*N*-(2-oxiranilmetil)-2-tiofenocarboxamida



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

Los siguientes se prepararon de una manera análoga:

Ejemplo 22

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

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

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

Ejemplo 23

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

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

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

Ejemplo 24

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

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

HPLC (procedimiento 1): tr (%) = 4,12 min (100).

Ejemplo 25

5-Cloro-*N*-{3-[4-(cianometil)anilino]-2-hidroxipropil}-2-tiofenocarboxamida

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

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

Ejemplo 26

5-Cloro-*N*-{3-[3-(cianometil)anilino]-2-hidroxipropil}-2-tiofenocarboxamida

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

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

Ejemplo 58

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

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

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

HPLC (procedimiento 1): tr (%) = 4,08 (100).

Ejemplo 59

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

Partiendo de *N-terc*-butiloxicarbonil-1,4-fenilenodiamina:

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

HPLC (procedimiento 1): tr (%) = 4,06 (100).

Ejemplo 60

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

Partiendo de 1-(4-aminofenil)-2-pirrolidinona (*Justus Liebigs Ann. Chem.*; **1955**; *596*; 204):

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

HPLC (procedimiento 1): tr (%) = 3,57 (97).

Ejemplo 61

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

Se calientan 800 mg (3,8 mmol) de 4-(4-amino-2-fluorofenil)-3-morfolinona y 700 mg (3,22 mmol) de 5-cloro-N-(2-oxiranilmetil)-2-tiofenocarboxamida en 15 ml de etanol y 1 ml de agua a la temperatura de reflujo durante 6 horas. La mezcla se evapora al vacío, los cristales que se han separado después del tratamiento con acetato de etilo se retiran por filtración con succión y la cromatografía de las aguas madre da como resultado 276 mg (17% del valor teórico) del compuesto diana.

Rf (acetato de etilo): 0,25.

Ejemplo 62

(*N*-(3-Anilino-2-hidroxipropil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

partiendo de anilina:

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

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 3,79 (100).

Ejemplo 63

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

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

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

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 3,58 (100).

Ejemplo 64

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

partiendo de *N*-(4-aminofenil)-*N*-ciclopropilacetamida:

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

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 3,77 (100).

Ejemplo 65

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

partiendo de *N*-(4-aminofenil)-*N*-metilacetamida:

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,31 min.

Ejemplo 66

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

partiendo de 4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)anilina (Bouchet y col.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2; **1974**; 449):

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,55 min.

Ejemplo 67

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,40 min.

Ejemplo 68

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,39 min.

Ejemplo 69

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,43 min.

Ejemplo 70

5-Cloro-*N*-(2-hidroxi-3-{[4-(4-oxo-1-piperidinil)fenil]amino}propil)-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,43 min.

Ejemplo 71

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,51 min.

Ejemplo 72

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,43 min.

Ejemplo 73

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,49 min.

Ejemplo 74

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,02 min.

Ejemplo 75

5-Cloro-*N*-[2-hidroxi-3-({4-[2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]fenil}amino)propil]-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,48 min.

Ejemplo 76

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

EM (IEN): m/z (%) = 437 (M+H, 100).

HPLC (procedimiento 5): tr = 1,74 min.

Ejemplo 77

5-Cloro-*N*-(2-hidroxi-3-{[4-(1-pirrolidinil)-3-(trifluorometil)fenil]amino}propil)-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,30 min.

Ejemplo 78

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

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,50 min.

Ejemplo 79

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

EM (IEN): m/z (%) = 444 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,26 min.

Ejemplo 80

5-Cloro-*N*-(2-hidroxi-3-{[4-(3-oxo-4-morfolinil)-3-(trifluorometil)fenil]amino}propil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 478 (M+H, 100);
HPLC (procedimiento 4): tr = 3,37 min.

Ejemplo 81

5-Cloro-*N*-(2-hidroxi-3-{[3-metil-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}propil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 424 (M+H, 100);
HPLC (procedimiento 4): tr = 2,86 min.

Ejemplo 82

5-Cloro-*N*-(3-{[3-ciano-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxipropil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 435 (M+H, 100);
HPLC (procedimiento 4): tr = 3,10 min.

Ejemplo 83

5-Cloro-*N*-(3-{[3-cloro-4-(1-pirrolidinil)fenil]amino}-2-hidroxipropil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 414 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,49 min.

Ejemplo 84

5-Cloro-*N*-(3-{[3-cloro-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]amino}-2-hidroxipropil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 428 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,39 min.

Ejemplo 85

5-Cloro-*N*-(3-{[3,5-dimetil-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxipropil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 438 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,84 min.

Ejemplo 86

N-(3-{[3-(Aminocarbonil)-4-(4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxipropil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 439 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,32 min.

Ejemplo 87

5-Cloro-*N*-(2-hidroxi-3-{[3-metoxi-4-(4-morfolinil)fenil]amino}propil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 426 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,32 min.

Ejemplo 88

***N*-(3-{[3-Acetil-4-(4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxipropil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

EM (IEN): m/z (%) = 438 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,46 min.

Ejemplo 89

***N*-(3-{[3-Amino-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxipropil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

EM (IEN): m/z (%) = 425 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,45 min.

Ejemplo 90

5-Cloro-*N*-(3-{[3-cloro-4-(2-metil-3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxipropil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 458 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,44 min.

Ejemplo 91

5-Cloro-*N*-(3-{[3-cloro-4-(2-metil-5-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxipropil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 458 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,48 min.

Ejemplo 91a

5-Cloro-*N*-[2-hidroxi-3-({4-[(3-oxo-4-morfolinil)metil]fenil}amino)propil]-2-tiofenocarboxamida

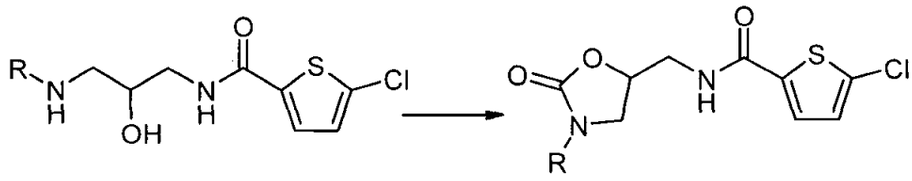
Partiendo de 4-(4-aminobencil)-3-morfolinona (Surrey y col.; J. Amer. Chem. Soc.; 77; **1955**; 633):

EM (IEN): m/z (%) = 424 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,66 min.

Procedimiento general para preparar derivados de 5-cloro-*N*-[(2-oxo-1,3-

oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida 3-sustituidos partiendo de derivados de *N*-(3-amino-2-hidroxipropil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida sustituidos



Se añade carbodiimidazol (1,2 to 1,8 equiv.) o un equivalente de fosgeno comparable a una solución del derivado de *N*-(3-amino-2-hidroxipropil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida sustituido (1,0 equiv.) en THF absoluto (aprox. 0,1 mol/l) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente o, cuando sea apropiado, a una temperatura elevada (hasta 70ºC) durante 2 a 18 h antes de concentrarse al vacío. El producto puede purificarse por cromatografía sobre gel de sílice (mezclas de diclorometano/metanol o mezclas de ciclohexano/acetato de etilo).

Los siguientes se prepararon de una manera análoga:

Ejemplo 27

***N*-[(3-Bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

EM (DCI, NH_4): m/z (%) = 372 (M+Na, 100), 351 (M+H, 45);

HPLC (procedimiento 1): tr (%) = 4,33 min (100).

Ejemplo 28

5-Cloro-*N*-{[3-(3-cianofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida

EM (DCI, NH_4): m/z (%) = 362 (M+H, 42), 145 (100);

HPLC (procedimiento 2): tr (%) = 4,13 min (100).

Ejemplo 29

5-Cloro-*N*-({3-[4-(cianometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 376 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 4,12 min

Ejemplo 30

5-Cloro-*N*-({3-[3-(cianometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 376 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 4,17 min

Ejemplo 92

4-[5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]bencilcarbamato de *terc*-butilo

partiendo del Ejemplo 58:

EM (IEN): m/z (%) = 488 (M+Na, 23), 349 (100);

HPLC (procedimiento 1): tr (%) = 4,51 (98,5).

Ejemplo 93

4-[5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenilcarbamato de *terc*-butilo

partiendo del Ejemplo 59:

EM (IEN): m/z (%) = 493 (M+Na, 70), 452 (M+H, 10), 395 (100);

HPLC (procedimiento 1): tr (%) = 4,41 (100).

Ejemplo 94

2-Oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metilcarbamato de *terc*-butilo

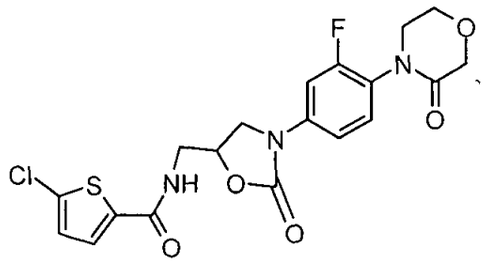
partiendo del Ejemplo 60:

EM (DCI, NH_3): m/z (%) = 393 ($M+NH_4$, 100);

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 3,97 (100).

Ejemplo 95

5-Cloro-*N*-({3-[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida



Se llevan a ebullición 260 mg (0,608 mmol) de 5-cloro-*N*-(3-{[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxipropil)-2-tiofenocarboxamida (del Ejemplo 61), 197 mg (1,22 mmol) de carbonilimidazol y 7 mg de dimetilaminopiridina en 20 ml de dioxano a la temperatura de reflujo durante 5 horas. Después, se añaden 20 ml de acetonitrilo y la mezcla se agita en un recipiente cerrado en un horno microondas a 180ºC durante 30 minutos. La solución se concentra en un evaporador rotatorio y se cromatografía sobre una columna RP-HPLC. obteniendo 53 mg (19% del valor teórico) del compuesto diana.

RMN (300 MHz, d_6-DMSO): δ= 3,6-3,7 (m,4H), 3,85 (dd, 1H), 3,95 (m, 2H), 4,2 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 7,19 (d, 1H, tiofeno), 7,35 (dd, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H, tiofeno), 8,95 (t, 1H, CONH).

Ejemplo 96

5-Cloro-*N*-[(2-oxo-3-fenil-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

partiendo del Ejemplo 62:

EM (IEN): m/z (%) = 359 ($[M+Na]^+$, 71), 337 ($[M+H]^+$, 100), patrón de Cl;
HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 4,39 (100).

CI_{50}: 2 μM

Ejemplo 97

5-Cloro-*N*-({2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

partiendo del Ejemplo 63:

EM (IEN): m/z (%) = 458 ($[M+Na]^+$, 66), 436 ($[M+H]^+$, 100), patrón de Cl;

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 3,89 (100).

CI_{50}: 1,4 nM

Ejemplo 98

***N*-[(3-{4-[Acetil(ciclopropil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

partiendo del Ejemplo 64:

EM (IEN): m/z (%) = 456 ($[M+Na]^+$, 55), 434 ($[M+H]^+$, 100), patrón de Cl;

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 4,05 (100).

CI_{50}: 50 nM

Ejemplo 99

***N*-[(3-{4-[Acetil(metil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

EM (IEN): m/z (%) = 408 (M+H, 30), 449 (M+H+MeCN, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,66 min.

Ejemplo 100

5-Cloro-*N*-({2-oxo-3-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 404 (M+H, 45), 445 (M+H+MeCN, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,77 min.

Ejemplo 101

1-{4-[5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-*L*-prolinato de *terc*-butilo

EM (IEN): m/z (%) = 450 (M+H-56, 25), 506 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 5,13 min.

Ejemplo 102

1-{4-[5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-4-piperidinacarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 463 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,51 min.

Ejemplo 103

1-{4-[5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

il]fenil}-3-piperidinacarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 463 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,67 min.

Ejemplo 104

5-Cloro-*N*-({2-oxo-3-[4-(4-oxo-1-piperidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 434 (M+H, 40), 452 (M+H+H_2O, 100), 475 (M+H+MeCN, 60);

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,44 min.

Ejemplo 105

1-{4-[5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-*L*-prolinamida

EM (IEN): m/z (%) = 449 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,54 min.

Ejemplo 106

5-Cloro-*N*-[(3-{4-[3-(hidroximetil)-1-piperidinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 450 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 5): tr = 2,53 min.

Ejemplo 107

5-Cloro-*N*-[(3-{4-[2-(hidroximetil)-1-piperidinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 450 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 5): tr = 2,32 min.

Ejemplo 108

1-{4-[5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-2-piperidinacarboxilato de etilo

EM (IEN): m/z (%) = 492 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 5): tr = 4,35 min.

Ejemplo 109

5-Cloro-*N*-[(3-{4-[2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 436 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,98 min.

Ejemplo 110

5-Cloro-*N*-({2-oxo-3-[4-(1-pirrolidinil)-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 474 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 4,63 min.

Ejemplo 111

5-Cloro-*N*-({3-[4-(2-metilhexahidro-5*H*-pirrolo[3,4-d]isoxazol-5-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 463 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,56 min.

Ejemplo 112

5-Cloro-*N*-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 488 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,64 min.

Ejemplo 113

5-Cloro-*N*-({3-[3-cloro-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 470 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,41 min.

Ejemplo 114

5-Cloro-*N*-({2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 504 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,55 min.

Ejemplo 115

5-Cloro-*N*-({3-[3-metil-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 450 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,23 min.

Ejemplo 116

5-Cloro-*N*-({3-[3-ciano-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 461 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,27 min.

Ejemplo 117

5-Cloro-*N*-({3-[3-cloro-4-(1-pirrolidinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 440 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,72 min.

Ejemplo 118

5-Cloro-*N*-({3-[3-cloro-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 454 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,49 min.

Ejemplo 119

5-Cloro-*N*-({3-[3,5-dimetil-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 464 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,39 min.

Ejemplo 120

***N*-({3-[3-(Aminocarbonil)-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

EM (IEN): m/z (%) = 465 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,07 min.

Ejemplo 121

5-Cloro-*N*-({3-[3-metoxi-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 452 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,86 min.

Ejemplo 122

***N*-({3-[3-Acetil-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

EM (IEN): m/z (%) = 464 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,52 min.

Ejemplo 123

***N*-({3-[3-Amino-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

EM (IEN): m/z (%) = 451 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 6): tr = 3,16 min.

Ejemplo 124

5-Cloro-*N*-({3-[3-cloro-4-(2-metil-3-oxo-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 484 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,59 min.

Ejemplo 125

5-Cloro-*N*-({3-[3-cloro-4-(2-metil-5-oxo-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 484 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,63 min.

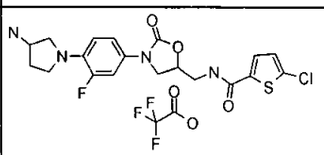
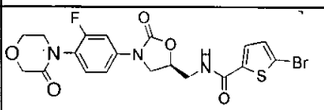
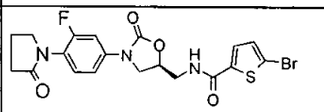
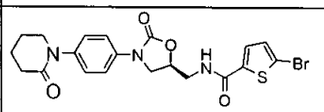
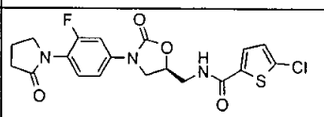
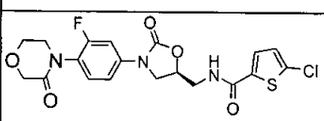
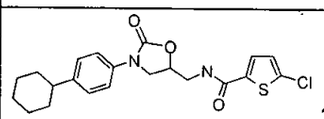
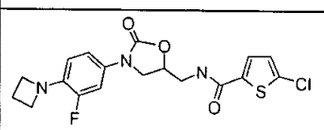
Ejemplo 125a

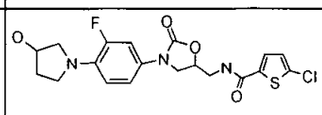
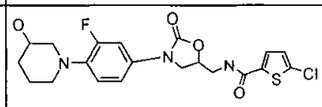
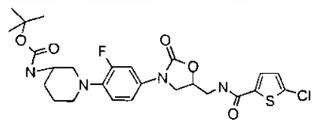
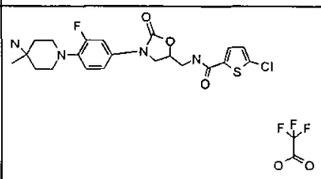
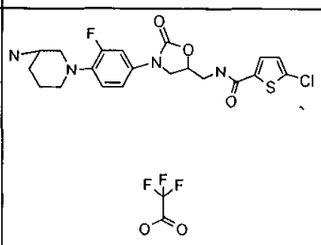
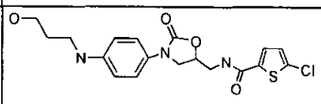
5-Cloro-*N*-[(2-oxo-3-{4-[(3-oxo-4-morfolinil)metil]fenil}-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

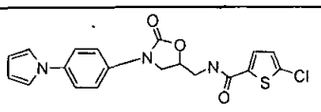
EM (IEN): m/z (%) = 450 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,25 min.

Además, los siguientes compuestos se prepararon por la ruta de apertura de epóxido con una amina y posterior ciclación para dar la oxazolidinona correspondiente:

Ejemplo Nº	Estructura	P.f. [ºC]	CI_{50} [μM]
126		229 descomp.	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

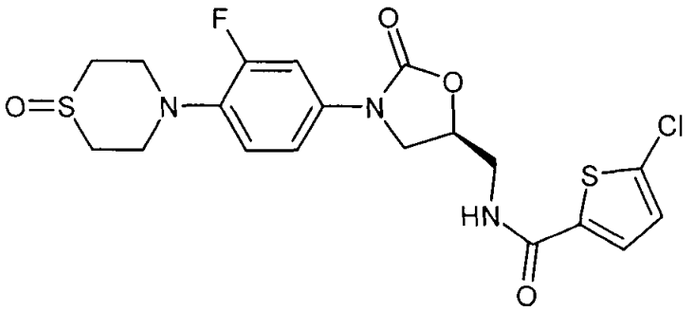
Ejemplo Nº	Estructura	P.f. [ºC]	CI_{50} [µM]
133		217	0,062
134	 a partir de 1-(4-aminofenil)piperidin-3-ol (Tong, L.K.J. y col.; J. Amer. Chem. Soc **1960**; 82,1988).	207	0,48
135		202	1,1
136		239	1,2
137		219	0,044
138		95	0,42

Ejemplo N°	Estructura	P.f. [°C]	CI_{50} [μM]
139		217	1,7

Los Ejemplos 14 a 16 que se muestran a continuación son realizaciones ejemplares de la etapa de proceso de oxidación opcional, es decir, una que se realiza cuando es apropiado.

Ejemplo 14

5-Cloro-*N*-({(5*S*)-3-[3-fluoro-4-(1-oxo-1[lambda]^4,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida



Se añade 5-cloro-*N*-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida (0,1 g, 0,22 mmol) del Ejemplo 3 en metanol (0,77 ml) a 0°C a una solución de peryodato sódico (0,05 g, 0,23 mmol) en agua (0,54 ml) y se agita a 0°C durante 3 h. Después, se añade 1 ml de DMF y la mezcla se agita a TA durante 8 h. La adición de 50 mg más

de peryodato sódico se sigue de agitación a TA una vez más durante una noche. Después, a la mezcla se le añaden 50 ml de agua y el producto insoluble se retira por filtración con succión. El lavado con agua y el secado dan como resultado 60 mg (58% del valor teórico) de cristales.

P.f.: 257ºC;

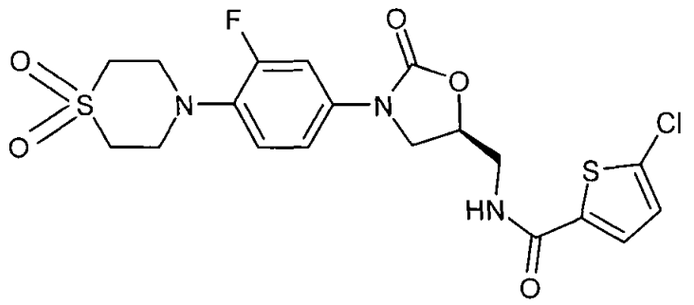
Rf (gel de sílice, 1:1 de tolueno/acetato de etilo) = 0,54 (precursor = 0,46);

CI_{50} = 1,1 μM;

EM (DCI) 489 ($M+NH_4$), patrón de Cl.

Ejemplo 15

Preparación de 5-cloro-*N*-({(5*S*)-3-[4-(1,1-dioxo-1[lambda]^6,4-tiazinan-4-il)-3-fluorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida



Se añaden 80 mg (0,66 mmol) de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO) y 0,1 ml de una solución a una concentración del 2,5% de tetraóxido de osmio en 2-metil-2-propanol a la 5-cloro-*N*-({(5*S*)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida del Ejemplo 3 (0,1 g, 0,22 mmol) en 3,32 ml de una mezcla de 1 parte de agua y 3 partes de acetona. La mezcla

se agita a temperatura ambiente durante una noche y se añaden 40 mg más de NMO. Después de agitar durante una noche más, la mezcla se añade a 50 ml de agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. El secado y la evaporación de la fase orgánica dan como resultado 23 mg, y la filtración con succión del sólido insoluble de la fase acuosa da como resultado 19 mg del compuesto diana (total 39% del valor teórico).

P.f.: 238°C;

Rf (tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,14 (precursor = 0,46);

CI_{50} = 210 nM;

EM (DCI): 505 ($M+NH_4$), patrón de Cl.

Ejemplo 16

***N*-Óxido de 5-cloro-*N*-{[(5*S*)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida**

se obtiene por tratamiento de la 5-cloro-*N*-{[(5*S*)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida del Ejemplo 1 con sal de magnesio de ácido monoperoxiftálico.

EM (IEN): 456 (M+H, 21%, patrón de Cl), 439 (100%).

Los Ejemplos 31 a 35 y 140 a 147 que se muestran a continuación se refieren a la etapa de proceso de amidinación opcional, es decir, una que se realiza cuando es apropiado.

Procedimiento general para preparar derivados de amidina y amidinas

partiendo de derivados de 5-cloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida sustituidos con cianometilfenilo

El derivado de 5-cloro-*N*-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida sustituido con cianometilfenilo particular (1,0 equiv.) se agita junto con trietilamina (8,0 equiv.) en una solución saturada de sulfuro de hidrógeno en piridina (aprox. 0,05 - 0,1 mol/l) a TA durante uno a dos días. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (EtOAc) y se lava con ácido clorhídrico 2 N. La fase orgánica se seca con $MgSO_4$, se filtra y se evapora al vacío.

El producto bruto se disuelve en acetona (0,01-0,1 mol/l) y se añade yoduro de metilo (40 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente (TA) durante 2 a 5 h y después se concentra al vacío.

El residuo se disuelve en metanol (0,01-0,1 mol/l) y, para preparar las amidinas no sustituidas, se añaden acetato amónico (3 equiv.) y cloruro de amonio (2 equiv.). Los derivados de amidina sustituidos se preparan mediante la adición de aminas primarias o secundarias (1,5 equiv.) y ácido acético (2 equiv.) a la solución metanólica. Después de 5-30 h, el disolvente se retira al vacío y el residuo se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice RP8 (9/1-1/1 de agua/acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,1%).

Los siguientes se prepararon de una manera análoga:

Ejemplo 31:

***N*-({3-[4-(2-Amino-2-iminoetil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

EM (IEN): m/z (%) = 393 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,63 min

Ejemplo 32:

5-Cloro-*N*-({3-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 419 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,61 min

Ejemplo 33:

5-Cloro-*N*-[(3-{3-[2-imino-2-(4-morfolinil)etil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 463 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,70 min

Ejemplo 34:

5-Cloro-*N*-[(3-{3-[2-imino-2-(1-pirrolidinil)etil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 447 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,82 min

Ejemplo 35:

***N*-({3-[3-(2-Amino-2-iminoetil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

EM (IEN): m/z (%) = 393 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,60 min

Ejemplo 140

5-Cloro-*N*-({3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 419 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,65 min

Ejemplo 141

5-Cloro-*N*-[(3-{4-[2-imino-2-(4-morfolinil)etil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 463 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,65 min

Ejemplo 142

5-Cloro-*N*-[(3-{4-[2-imino-2-(1-piperidinil)etil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-

il)metil]-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 461 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,83 min

Ejemplo 143

5-Cloro-*N*-[(3-{4-[2-imino-2-(1-pirrolidinil)etil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 447 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,76 min

Ejemplo 144

5-Cloro-*N*-[(3-{4-[2-(ciclopentilamino)-2-iminoetil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 461 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,89 min

Ejemplo 145

5-Cloro-*N*-{[3-(4-{2-imino-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 475 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,79 min

Ejemplo 146

***N*-({3-[4-(2-Anilino-2-iminoetil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

EM (IEN): m/z (%) = 469 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,83 min

Ejemplo 147

5-Cloro-*N*-[(3-{4-[2-imino-2-(2-piridinilamino)etil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 470 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,84 min

Los Ejemplos 148 a 151 que se muestran a continuación se refieren a la eliminación de grupos protectores de amino BOC:

Procedimiento general para eliminar grupos protectores Boc (*terc*-butiloxicarbonilo):



Se añade gota a gota ácido trifluoroacético acuoso (TFA, aprox. 90%) a una

solución enfriada con hielo de un compuesto protegido con *terc*-butiloxicarbonilo (Boc) en cloroformo o diclorometano (de aprox. 0,1 a 0,3 mol/l). Después de aproximadamente 15 min, la refrigeración con hielo se retira y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 2-3 h antes de que la solución se concentre y se seque a alto vacío. El residuo se recoge en diclorometano o diclorometano/metanol y se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico o una solución 1 N de hidróxido sódico. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre una pequeña cantidad de sulfato de magnesio y se concentra. La purificación se realiza cuando es apropiado por cristalización en éter o mezclas de éter/diclorometano.

Los siguientes se prepararon de una manera análoga a partir de los precursores protegidos con Boc apropiados:

Ejemplo 148

***N*-({3-[4-(Aminometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

partiendo del Ejemplo 92:

EM (IEN): m/z (%) = 349 (M-NH_2, 25), 305 (100);

HPLC (procedimiento 1): tr (%) = 3,68 (98).

CI_{50}: 2,2 μM

Ejemplo 149

N-{[3-(4-Aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

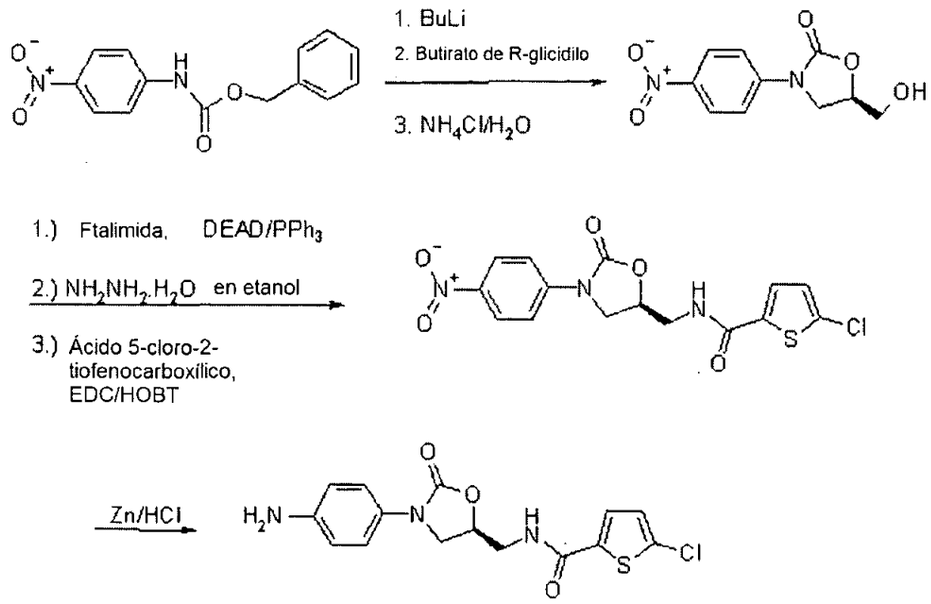
partiendo del Ejemplo 93:

EM (IEN): m/z (%) = 352 (M+H, 25);

HPLC (procedimiento 1): tr (%) = 3,50 (100).

CI_{50}: 2 μM

En el siguiente esquema se representa una síntesis alternativa enantiopura de este compuesto (véase también Delalande S.A., documento DE 2836305, **1979**; Chem. Abstr. 90, 186926):



Ejemplo 150

5-Cloro-N-({3-[4-(glicilamino)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-

tiofenocarboxamida

partiendo del Ejemplo 152:

EM (ES-pos): m/z (%) = 408 (100);

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 3,56 (97).

CI_{50}: 2 μM

Ejemplo 151

5-(Aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

partiendo del Ejemplo 60:

EM (IEN): m/z (%) = 276 (M+H, 100);

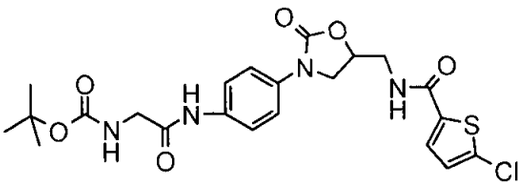
HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 2,99 (100).

CI_{50}: 2 μM

Los Ejemplos 152 a 166 que se muestran a continuación se refieren a la derivatización del grupo amino de oxazolidinonas sustituidas con anilina o bencilamina con diversos reactivos:

Ejemplo 152

5-Cloro-*N*-({3-[4-(N-*terc*-butiloxicarbonilglicilamino)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida



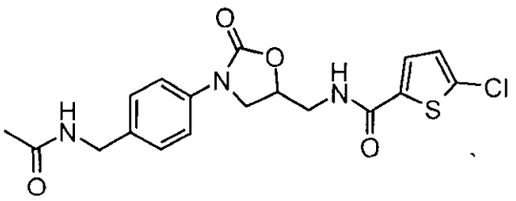
Se añaden 754 mg (2,1 mmol) de *N*-{[3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-cloro-2-tiofenocarboxamida (del Ejemplo 149) a una solución de 751 mg (4,3 mmol) de Boc-glicina, 870 mg (6,4 mmol) de HOBT (1-hidroxi-1*H*-benzotriazol x H_2O), 1790 mg (4,7 mmol) de HBTU [hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio] y 1,41 ml (12,9 mmol) de *N*-metilmorfolina en 15 ml de DMF/CH_2Cl_2 (1:1) a 0ºC. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche antes de diluirse con agua. El sólido precipitado se retira por filtración y se seca. Rendimiento: 894 mg (79,7% del valor teórico);

EM (DCI, NH_3): m/z (%) = 526 ($M+NH_4$, 100);

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 4,17 (97).

Ejemplo 153

***N*-[(3-{4-[(Acetilamino)metil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**



Se añade anhídrido acético (0,015 ml, 0,164 mmol) a una mezcla de 30 mg (0,082 mmol) de *N*-({3-[4-(aminometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida (del Ejemplo 148) en 1,5 ml de THF absoluto, 1,0 ml de diclorometano absoluto y 0,02 ml de piridina absoluta a t 0°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. El producto se obtiene después de la adición de éter y de la cristalización. Rendimiento: 30 mg (87% del valor teórico),

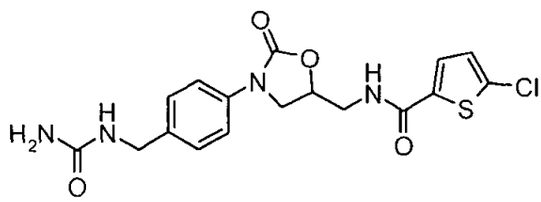
EM (IEN): m/z (%) = 408 (M+H, 18), 305 (85);

HPLC (procedimiento 1): tr (%) = 3,78 (97).

CI_{50}: 0,6 µM

Ejemplo 154

***N*-{[3-(4-{[(Aminocarbonil)amino]metil}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**



Se añaden gota a gota 0,19 ml (0,82 mmol) de isocianato de trimetilsililo a una mezcla de 30 mg (0,082 mmol) de *N*-({3-[4-(aminometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida (del Ejemplo 148) en 1,0 ml de diclorometano a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante una

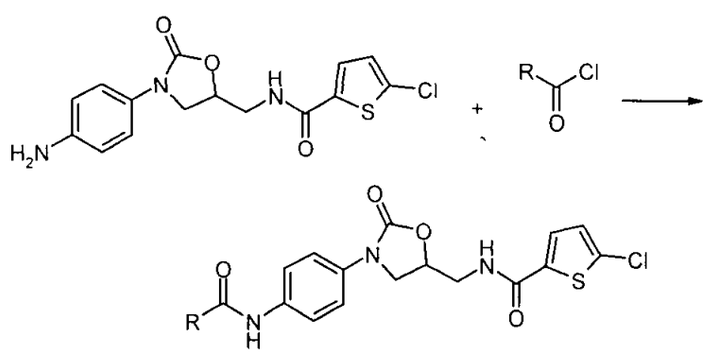
noche, después de la adición de éter, antes de que se obtenga el producto por filtración. Rendimiento: 21,1 mg (52% del valor teórico),

EM (IEN): m/z (%) = 409 (M+H, 5), 305 (72);

HPLC (procedimiento 1): tr (%) = 3,67 (83).

CI_{50}: 1,3 μM

Procedimiento general para acilar *N*-{[3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-cloro-2-tiofenocarboxamida con cloruros de carbonilo:



Se añade gota a gota una solución aprox. 0,1 molar de *N*-{[3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-cloro-2-tiofenocarboxamida (del Ejemplo 149) (1,0 equiv.) en diclorometano absoluto/piridina (19:1) en atmósfera de argón al cloruro de ácido apropiado (2,5 equiv.). La mezcla se agita durante una noche antes de la adición de aprox. 5 equiv. de PS-trisamina (Argonaut Technologies) y 2 ml de diclorometano absoluto. La agitación suave durante 1 h se sigue de filtración y concentración del filtrado. Los productos se purifican cuando es apropiado por RP-HPLC preparativa.

Los siguientes se prepararon de una manera análoga:

Ejemplo 155

***N*-({3-[4-(Acetilamino)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

CL-EM: m/z (%) = 394 (M+H, 100);

LC-EM (procedimiento 6): tr (%) = 3,25 (100).

CI_{50}: 1,2 μM

Ejemplo 156

5-Cloro-*N*-[(2-oxo-3-{4-[(2-tienilcarbonil)amino]fenil}-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

CL-EM: m/z (%) = 462 (M+H, 100);

LC-EM (procedimiento 6): tr (%) = 3,87 (100).

CI_{50}: 1,3 μM

Ejemplo 157

5-Cloro-*N*-[(3-{4-[(metoxiacetil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

CL-EM: m/z (%) = 424 (M+H, 100);

LC-EM (procedimiento 6): tr (%) = 3,39 (100).

CI_{50}: 0,73 μM

Ejemplo 158

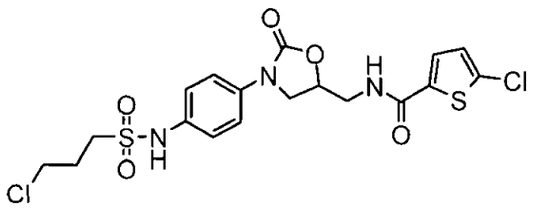
***N*-{4-[5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-3,5-dimetil-4-isoxazolcarboxamida**

CL-EM: m/z (%) = 475 (M+H, 100).

CI_{50}: 0,46 μM

Ejemplo 159

5-Cloro-*N*-{[3-(4-{[(3-cloropropil)sulfonil]amino}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida



Se añaden 35 mg (0,1 mmol) de *N*-{[3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-cloro-2-tiofenocarboxamida (del Ejemplo 149) a una solución enfriada con hielo de 26,4 mg (0,15 mmol) de cloruro de 3-cloro-1-propanosulfonilo y 0,03 ml (0,2 mmol) de trietilamina en 3,5 ml de diclorometano absoluto. Después de 30 min, la refrigeración con hielo se retira y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche antes de añadir 150 mg (aprox. 5,5 equiv.) de PS-trisamina (Argonaut Technologies) y 0,5 ml de diclorometano. La

suspensión se agita suavemente durante 2 h y se filtra (la resina se lava con diclorometano/metanol) y el filtrado se concentra. El producto se purifica por RP-HPLC preparativa. Rendimiento: 19,6 mg (40% del valor teórico),

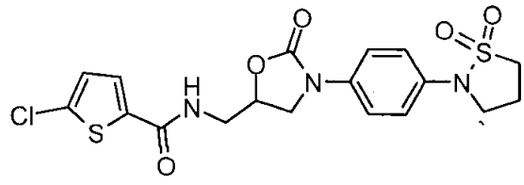
CL-EM: m/z (%) = 492 (M+H, 100);

LC-EM (procedimiento 5): tr (%) = 3,82 (91).

CI_{50}: 1,7 μM

Ejemplo 160

5-Cloro-*N*-({3-[4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida



Una mezcla de 13,5 mg (0,027 mmol) de 5-cloro-*N*-{[3-(4-{[(3-cloropropil)sulfonil]amino}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida (del Ejemplo 159) y 7,6 mg (0,055 mmol) de carbonato potásico en 0,2 ml de DMF se calienta a 100°C durante 2 h. La refrigeración se sigue de dilución con diclorometano y lavado con agua. La fase orgánica se seca y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía preparativa de capa fina (gel de sílice, diclorometano/metanol, 95:5). Rendimiento: 1,8 mg (14,4% del valor teórico),

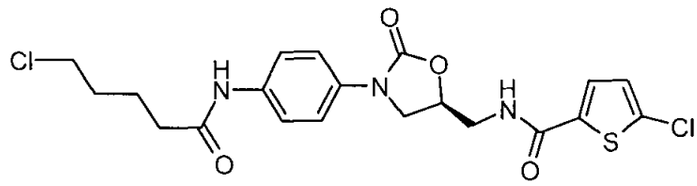
EM (IEN): m/z (%) = 456 (M+H, 15), 412 (100);

LC-EM (procedimiento 4): tr (%) = 3,81 (90).

CI_{50}: 0,14 μM

Ejemplo 161

5-Cloro-*N*-[((5S)-3-{4-[(5-cloropentanoil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

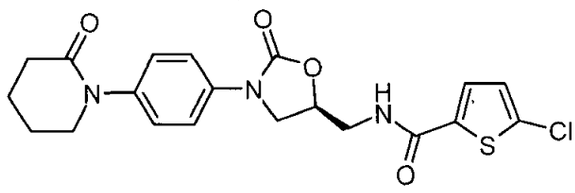


Se disuelven 0,5 g (1,29 mmol) de *N*-{[(5*S*)-3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-cloro-2-tiofenocarboxamida (del Ejemplo 149) en 27 ml de tetrahidrofurano y se añaden 0,2 g (1,29 mmol) de cloruro de 5-clorovalerilo y 0,395 ml (2,83 mmol) de trietilamina. La mezcla se evapora al vacío y se cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de tolueno/acetato de etilo = 1:1 → acetato de etilo. Se obtienen 315 mg (52% del valor teórico) de un sólido.

P.f.: 211ºC.

Ejemplo 162

5-Cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-piperidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida



Se añaden 30 mg de NaH al 60% en parafina líquida en condiciones inertes a 5 ml de DMSO y la mezcla se calienta a 75ºC durante 30 min hasta que cesa el desprendimiento de gas. Después, se añade gota a gota una solución de 290 mg (0,617 mmol) de 5-cloro-*N*-[((5*S*)-3-{4-[(5-cloropentanoil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida (del Ejemplo 161) en 5 ml de cloruro de metileno y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpe y la mezcla se añade a 100 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica evaporada se cromatografía sobre una columna RP-8 y se eluye con acetonitrilo/agua. Se obtienen 20 mg (7,5% del valor teórico) del compuesto diana.

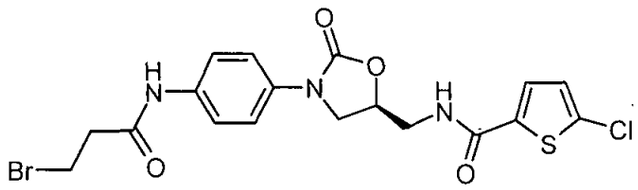
P.f.: 205ºC;

RMN (300 MHz, d_6-DMSO): δ = 1,85 (m,4H), 2,35 (m, 2H), 3,58 (m,4H), 3,85 (m, 1H), 4,2 (t, 1H), 4,82 (m, 1H), 7,18 (d, 1H, tiofeno), 7,26 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 2,68 (d, 1H, tiofeno), 9,0 (t, 1H, CONH).

CI_{50}: 2,8 nM

Ejemplo 163

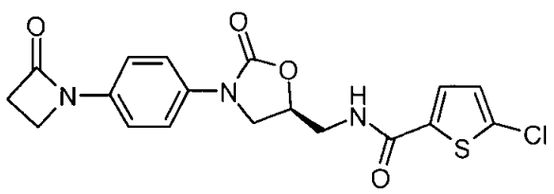
5-Cloro-*N*-[((5*S*)-3-{4-[(3-bromopropionil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida



se obtiene de una manera análoga del Ejemplo 149,

Ejemplo 164

5-Cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-azetidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida



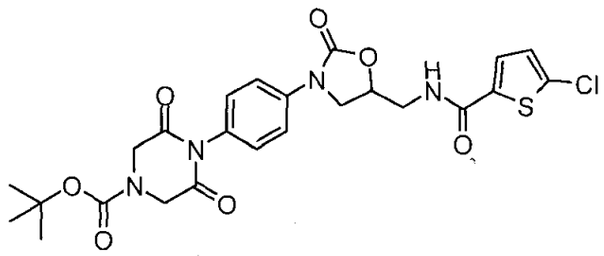
se obtiene de una manera análoga por ciclación del compuesto de bromopropionilo de cadena abierta del Ejemplo 163 usando NaH/DMSO.

EM (IEN): m/z (%) = 406 ($[M+H]^+$, 100), patrón de Cl.

CI_{50}: 380 nM

Ejemplo 165

4-{4-[5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-3,5-dioxo-1-piperazinacarboxilato de *terc*-butilo



Se añaden 300 mg (0,85 mmol) de *N*-{[3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-cloro-2-tiofenocarboxamida en 6 ml de una mezcla de DMF y diclorometano (1:1) a una solución de 199 mg (0,85 mmol) de ácido Boc-iminodiacético, 300 mg (2,2 mmol) de HOBT, 0,66 ml (6 mmol) de *N*-metilmorfolina y 647 mg (1,7 mmol) de HBTU. La mezcla se agita durante una noche, después de la dilución con diclorometano, antes de lavarse con agua, una solución saturada de cloruro de amonio, una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (98:2 de diclorometano/metanol). Rendimiento: 134 mg (29% del valor teórico);

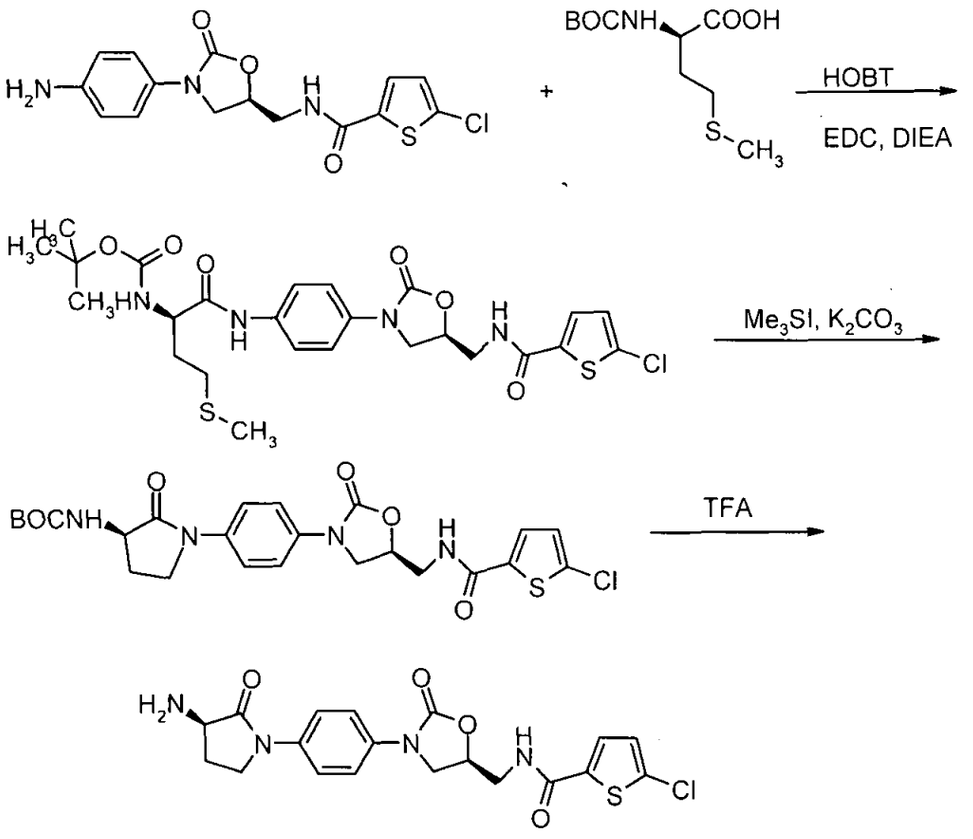
EM (IEN): m/z (%) = 571 (M+Na, 82), 493 (100);

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 4,39 (90).

CI_{50}: 2 μM

Ejemplo 166

Trifluoroacetato de *N*-[((5S)-3-{4-[(3*R*)-3-amino-2-oxo-1-pirrolidinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida



***N2*-(*terc*-Butoxicarbonil)-*N1*-{4-[(5S)-5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-*D*-metioninamida**

Se disuelven 429 mg (1,72 mmol) de *N*-BOC-*D*-metionina, 605 mg (1,72 mmol) de *N*-{[(5*S*)-3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-cloro-2-tiofenocarboxamida y 527 mg (3,44 mmol) de HOBT hidrato en 35 ml de DMF y se añaden 660 mg (3,441 mmol) de clorhidrato de EDCI y después, gota a gota, 689 mg (5,334 mmol) de *N*-etildiisopropilamina. La mezcla se agita a

temperatura ambiente durante dos días. La suspensión resultante se filtra con succión y el residuo se lava con DMF. Los filtrados combinados se mezclan con una pequeña cantidad de gel de sílice, se evaporan al vacío y se cromatografían sobre gel de sílice con un gradiente de tolueno → T10EA7. Se obtienen 170 mg (17% del valor teórico) del compuesto diana con un punto de fusión de 183ºC.

F_R (SiO_2, tolueno/acetato de etilo = 1:1):0,2.

^{1}H RMN (300 MHz, d_6-DMSO): δ = 1,4 (s, 1H, BOC), 1,88-1,95 (m, 2H), 2,08 (s, 3H, SMe), 2,4-2,5 (m, 2H, parcialmente cubierto con DMSO), 3,6 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,8 (m, 1H), 7,2 (1H, tiofeno), 7,42 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,6 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,7 (d, 1H, tiofeno), 8,95 (t, 1H, $CH_2N\underline{H}CO$), 9,93 (s a, 1H, NH).

(3*R*)-1-{4-[(5*S*)-5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-2-oxo-3-pirrolidinilcarbamato de *terc*-butilo

Se disuelven 170 mg (0,292 mmol) de *N2*-(*terc*-butoxicarbonil)-*N1*-{4-[(5*S*)-5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-*D*-metioninamida en 2 ml de DMSO, se añaden 178,5 mg (0,875 mmol) de yoduro de trimetilsulfonilo y 60,4 mg (0,437 mmol) de carbonato potásico y la mezcla se agita a 80ºC durante 3,5 horas. Después, se evapora a alto vacío y el residuo se lava con etanol. Permanecen 99 mg del compuesto diana.

^{1}H RMN (300 MHz, d_6-DMSO): δ =1,4 (s, 1H, BOC), 1,88-2,05 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 1H), 3,7-3,8 (m, 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, tiofeno), 7,25 (d, 1H), 7,52 (d, parte de un sistema

AB, 2H), 7,65 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,65 (d, 1H, tiofeno), 9,0 (s ancho, 1H).

Trifluoroacetato de *N*-[((5*S*)-3-{4-[(3*R*)-3-amino-2-oxo-1-pirrolidinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

Se suspenden 97 mg (0,181 mmol) de (3*R*)-1-{4-[(5*S*)-5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-2-oxo-3-pirrolidinilcarbamato de *terc*-butilo en 4 ml de cloruro de metileno y, después de la adición de 1,5 ml de ácido trifluoroacético, se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se evapora al vacío y se purifica en una RP-HPLC (gradiente de acetonitrilo/agua/TFA al 0,1%). La evaporación de las fracciones pertinentes da como resultado 29 mg (37% del valor teórico) del compuesto diana con un punto de fusión de 241°C (descomposición).

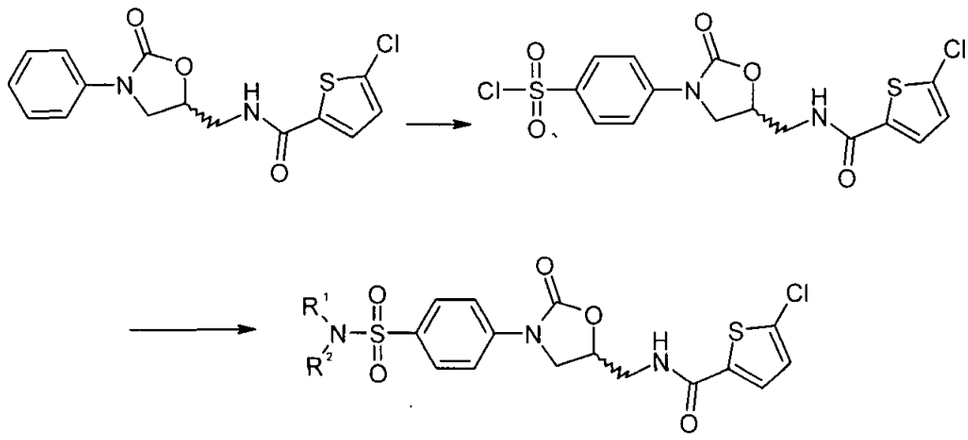
Rf (SiO_2,EtOH/TEA=17:1) 0,19.

^{1}H RMN (300 MHz, d_6-DMSO): δ = 1,92-2,2 (m, 1H), 2,4-2,55 (m, 1H, parcialmente cubierto con pico de DMSO), 3,55-3,65 (m, 2H), 3,75-3,95 (m, 3H), 4,1-4,3 (m, 2H), 4,75-4,9 (m, 1H), 7,2 (1H, tiofeno), 7,58 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,7 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,68 (d, 1H, tiofeno), 8,4 (s ancho, 3H, NH3), 8,9 (t, 1H, NHCO).

Los Ejemplos 167 a 170 que se muestran a continuación se refieren a la introducción de grupos sulfonamida en oxazolidinonas fenil-sustituidas:

Procedimiento general para preparar sulfonamidas sustituidas partiendo

de 5-cloro-*N*-[(2-oxo-3-fenil-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida



Se añade 5-cloro-*N*-[(2-oxo-3-fenil-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida (del Ejemplo 96) a ácido clorosulfónico (12 equiv.) en atmósfera de argón a 5ºC. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h y después se añade a hielo-agua. El precipitado que se separa se filtra, se lava con agua y se seca.

Después, se disuelve en tetrahidrofurano (0,1 mol/l) en atmósfera de argón a temperatura ambiente y se añaden la amina apropiada (3 equiv.), trietilamina (1,1 equiv.) y dimetilaminopiridina (0,1 equiv.). La mezcla de reacción se agita durante 1-2 h y después se concentra al vacío. El producto deseado se purifica por cromatografía ultrarrápida (mezclas de diclorometano/metanol).

Los siguientes se prepararon de una manera análoga:

Ejemplo 167

5-Cloro-*N*-({2-oxo-3-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 492 ($[M+Na]^+$, 100), 470 ($[M+H]^+$, 68), patrón de Cl;
HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 4,34 (100).
Cl_{50}: 0,5 μM

Ejemplo 168

5-Cloro-*N*-[(3-{4-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 499 ($[M+H]^+$, 100), patrón de Cl;
HPLC (procedimiento 2): tr (%) = 3,3 (100).

Ejemplo 169

5-Cloro-*N*-({2-oxo-3-[4-(1-piperidinilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 484 ($[M+H]^+$, 100), patrón de Cl;
HPLC (procedimiento 2): tr (%) = 4,4 (100).

Ejemplo 170

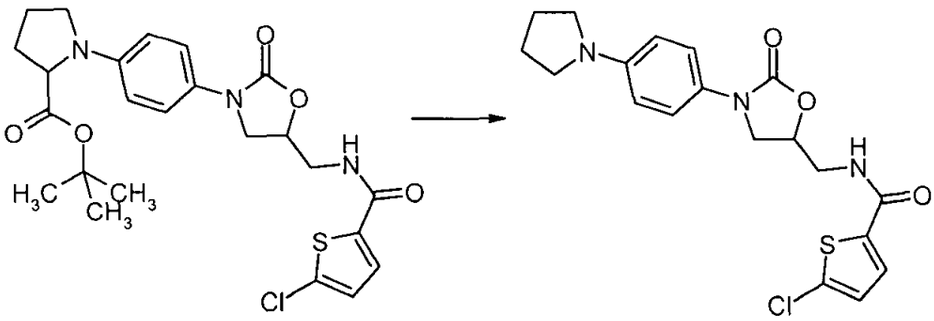
5-Cloro-*N*-[(3-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)sulfonil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

EM (IEN): m/z (%) = 500 ([M+H]$^+$, 100), patrón de Cl;

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 3,9 (100).

Ejemplo 171

5-Cloro-*N*-({2-oxo-3-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida



Se disuelven 780 mg (1,54 mmol) de 1-{4-[5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}prolinato de *terc*-butilo en 6 ml de diclorometano y 9 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agita a 40ºC durante dos días. Después, la mezcla de reacción se concentra y se agita con éter y una solución 2 N de hidróxido sódico. La fase acuosa se concentra y se agita con éter y ácido clorhídrico 2 N. La fase orgánica de esta extracción se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra. El producto bruto se cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2/EtOH/solución ac. conc. de NH_3 = de 100/1/0,1 a 20/1/0,1).

Se obtienen 280 mg (40% del valor teórico) del producto.

EM (IEN): m/z (%) = 406 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,81 min.

Parámetros de HPLC y parámetros de CL-EM para los datos de HPLC y CL-EM en los ejemplos anteriores (la unidad del tiempo de retención (tr) es minutos):

[1] Columna: Kromasil C18, temperatura L-R: 30ºC, caudal = 0,75 ml·min^{-1}, eluyente: A = $HClO_4$ 0,01 M, B = CH_3CN, gradiente: → 0,5 min 98% de A → 4,5 min 10% de A → 6,5 min 10% de A

[2] Columna: Kromasil C18 60*2, temperatura L-R: 30ºC, caudal = 0,75 ml·min^{-1}, eluyente: A = H_3PO_4 0,01 M, B = CH_3CN, gradiente: → 0,5 min 90% de A → 4,5 min 10% de A → 6,5 min 10% de A

[3] Columna: Kromasil C18 60*2, temperatura L-R: 30ºC, caudal = 0,75 ml·min^{-1}, eluyente: A = $HClO_4$ 0,005 M, B = CH_3CN, gradiente: → 0,5 min 98% de A → 4,5 min 10% de A → 6,5 min 10% de A

[4] Columna: Symmetry C18 2,1 x 150 mm, horno de columna: 50ºC, caudal = 0,6 ml·min^{-1}, eluyente: A = 0,6 g de HCl al 30%/l de agua, B = CH_3CN, gradiente: 0,0 min 90% de A → 4,0 min 10% de A → 9 min 10% de A

[5] MHZ-2Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

Columna Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm, temperatura: 40ºC, caudal = 0,5 ml·min^{-1}, eluyente A = CH_3CN + ácido fórmico al 0,1%, eluyente B = agua

+ ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 0,0 min 10% de A → 4 min 90% de A → 6 min 90% de A

[6] MHZ-2P, Instrument Micromass Platform LCZ
Columna Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm, temperatura: 40ºC, caudal = 0,5 ml·min^{-1}, eluyente A = CH_3CN + ácido fórmico al 0,1%, eluyente B = agua + ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 0,0 min 10% de A → 4 min 90% de A → 6 min 90% de A

[7] MHZ-7Q, Instrument Micromass Quattro LCZ
Columna Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm, temperatura: 40ºC, caudal = 0,5 ml·min^{-1}, eluyente A = CH_3CN + ácido fórmico al 0,1%, eluyente B = agua + ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 0,0 min 5% de A → 1 min 5% de A → 5 min 90% de A → 6 min 90% de A

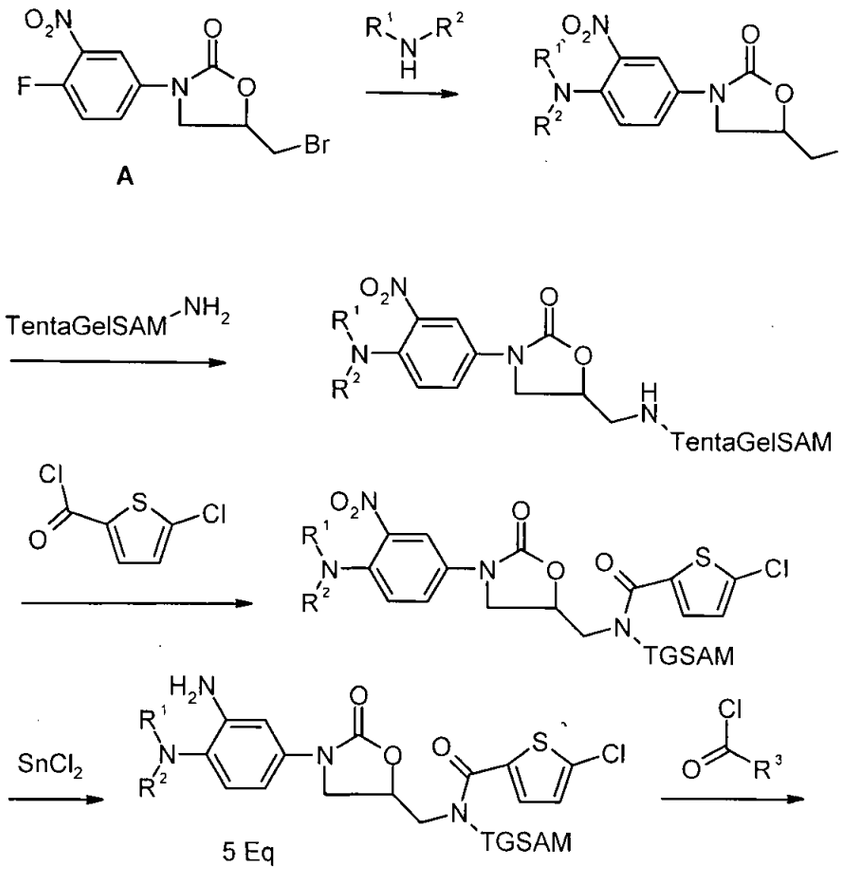
Procedimiento general para preparar oxazolidinonas de fórmula general B por síntesis asistida en fase sólida

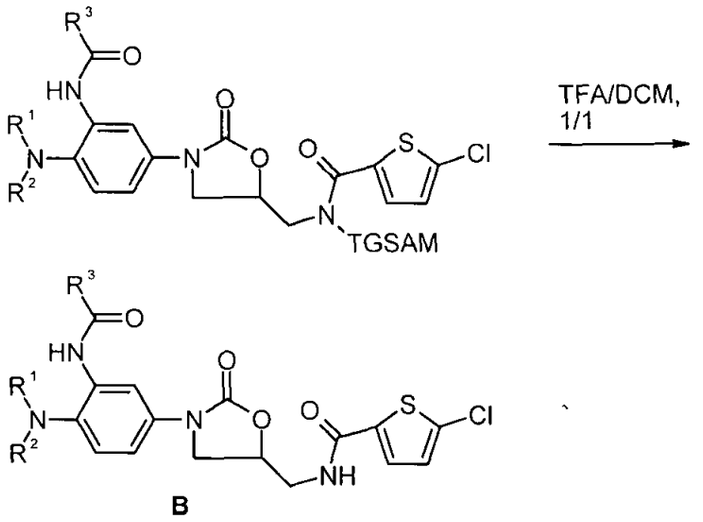
Las reacciones con diversos productos unidos a resina se realizaron en un conjunto de recipientes de reacción separados.

Se disolvieron 5-(bromometil)-3-(4-fluoro-3-nitrofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona **A** (preparada a partir de epibromohidrina y isocianato de 4-fluoro-3-nitrofenilo con LiBr/Bu_3PO en xileno de manera análoga al documento US 4128654, Ej. 2) (1,20 g, 3,75 mmol) y etildiisopropilamina (DIEA, 1,91 ml, 4,13 mmol) en DMSO

(70 ml), se mezclaron con una amina secundaria (1,1 equiv., componente de amina 1) y se hicieron reaccionar 55°C durante 5 h. A esta solución se le añadió resina TentaGel SAM (5,00 g, 0,25 mmol/g) y se hizo reaccionar a 75°C durante 48 h. La resina se filtró, se lavó repetidamente con metanol (MeOH), dimetilformamida (DMF), MeOH, diclorometano (DCM) y éter dietílico y se secó. La resina (5,00 g) se suspendió en diclorometano (80 ml), se mezcló con DIEA (10 equiv.) y cloruro de 5-clorotiofeno-2-carbonilo [preparado haciendo reaccionar ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (5 equiv.) y 1-cloro-1-dimetilamino-2-metilpropeno (5 equiv.) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente durante 15 minutos] y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 5 h. La resina resultante se filtró, se lavó repetidamente con MeOH, DCM y éter dietílico y se secó. Después, la resina se suspendió en DMF/agua (v/v 9:2, 80 ml), se mezcló con $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (5 equiv.) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h. La resina se lavó de nuevo repetidamente con MeOH, DMF, agua, MeOH, DCM y éter dietílico y se secó. Esta resina se suspendió en DCM, se mezcló con DIEA (10 equiv.) y, a 0°C, con un cloruro de ácido (5 equiv. del derivado de ácido 1) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante una noche. Antes de la reacción, los ácidos carboxílicos se convirtieron en los cloruros de ácido correspondientes por reacción con 1-dimetilamino-1-cloro-2-metilpropeno (1 equiv., basándose en el ácido carboxílico) en DCM a temperatura ambiente durante 15 min. La resina se lavó repetidamente con DMF, agua, DMF, MeOH, DCM y éter dietílico y se secó. Cuando se usaron aminoácidos protegidos con Fmoc como derivado de ácido 1, el grupo protector de Fmoc se eliminó en la última etapa de reacción por reacción con piperidina/DMF (v/v, 1/4) a temperatura ambiente durante 15 minutos, y la resina se lavó con DMF, MeOH,

DCM y éter dietílico y se secó. Después, los productos se retiraron por escisión de la fase sólida con ácido trifluoroacético (TFA)/DCM (v/v, 1/1), la resina se retiró por filtración y las soluciones de reacción se evaporaron. Los productos brutos se filtraron a través de gel de sílice (DCM/MeOH, 9:1) y se evaporaron con el fin de obtener un conjunto de productos **B**.

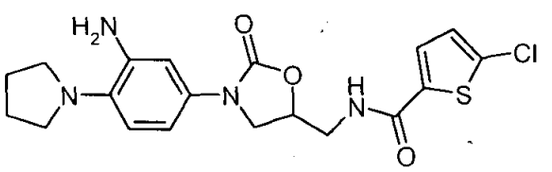




Compuestos preparados por síntesis asistida en fase sólida:

Ejemplo 172

***N*-({3-[3-Amino-4-(1-pirrolidinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**



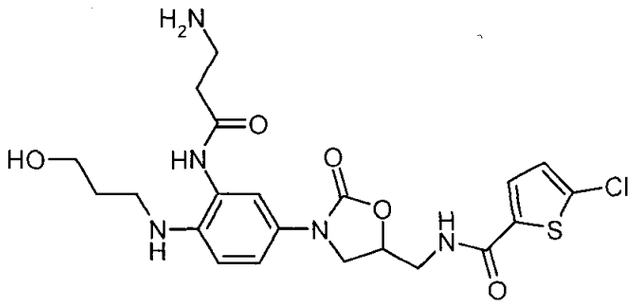
Se hicieron reaccionar 5 g (1,25 mmol) de resina TentaGel SAM con pirrolidina como derivado de amina 1 de manera análoga al procedimiento general para preparar los derivados **B**. La anilina obtenida después de la reducción con $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ se eliminó de la fase sólida, sin etapa de acilación adicional, y se

evaporó. El producto bruto se repartió entre acetato de etilo y una solución de $NaHCO_3$ y la fase orgánica se sometió a extracción salina con NaCl, se decantó y se evaporó a sequedad. Este producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida al vacío sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo, 3:1 - 1:2).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1,95 - 2,08, a, 4 H; 3,15-3,30, a, 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.

Ejemplo 173

***N*-[(3-{3-(β-Alanilamino)-4-[(3-hidroxipropil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**



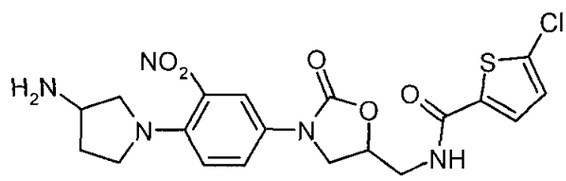
Se hicieron reaccionar 5 g (1,25 mmol) de resina TentaGel SAM con azetidina como derivado de amina 1 y Fmoc-β-alanina como derivado de ácido 1 de forma análoga al procedimiento general para preparar los derivados **B**. El producto bruto obtenido después de la eliminación se agitó en metanol a temperatura ambiente durante 48 h y se evaporó a sequedad. Este producto

bruto se purificó por HPLC de fase inversa con un gradiente de agua/TFA/acetonitrilo.

^{1}H RMN (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.

Ejemplo 174

***N*-({3-[4-(3-Amino-1-pirrolidinil)-3-nitrofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

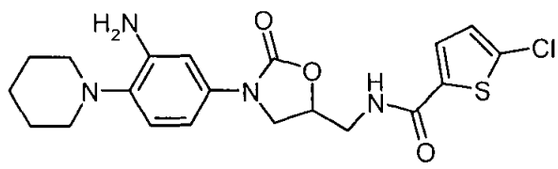


Se hicieron reaccionar 130 mg (32,5 μmol) de resina TentaGel SAM con 3-pirrolidinilcarbamato de *terc*-butilo como derivado de amina 1 de manera análoga al procedimiento general para preparar los derivados **B**. El derivado de nitrobenceno obtenido después de la acilación con ácido 5-clorotiofenocarboxílico se eliminó de la fase sólida y se evaporó. Este producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa con un gradiente de agua/TFA/acetonitrilo.

^{1}H RMN (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.

Ejemplo 175

***N*-({3-[3-Amino-4-(1-piperidinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

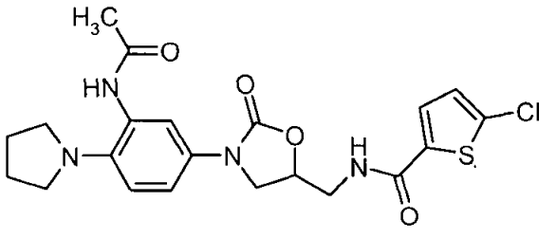


Se hicieron reaccionar 130 mg (32,5 μmol) de resina TentaGel SAM con piperidina como derivado de amina 1 de manera análoga al procedimiento general para preparar los derivados **B**. La anilina obtenida después de la reducción se eliminó de la fase sólida, sin etapa de acilación adicional, y se evaporó. Este producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa con un gradiente de agua/TFA/acetonitrilo.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OH): 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.

Ejemplo 176

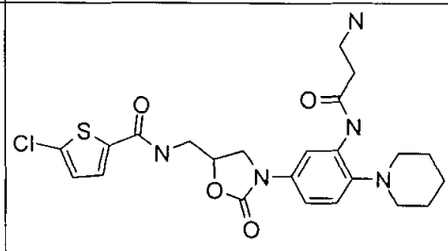
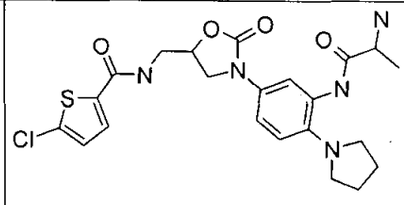
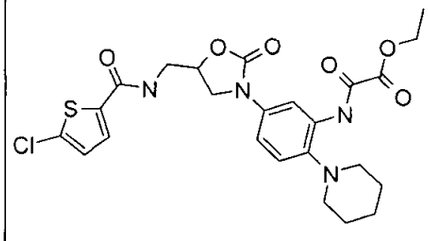
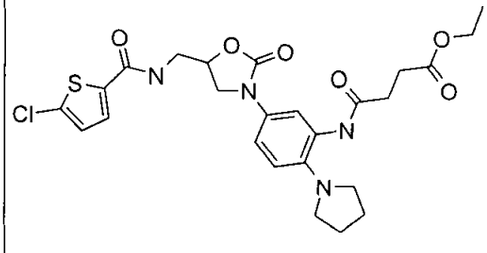
***N*-({3-[3-(Acetilamino)-4-(1-pirrolidinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

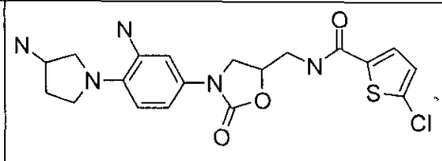
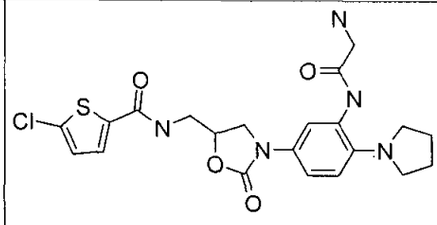
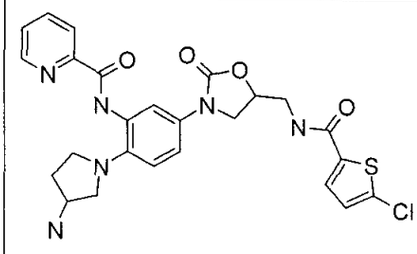
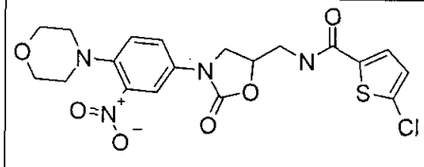
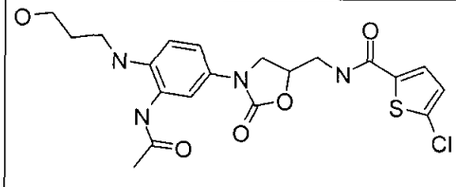


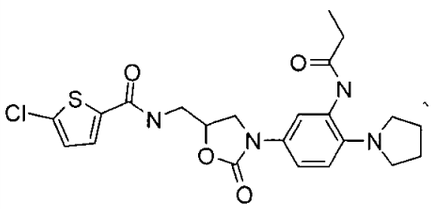
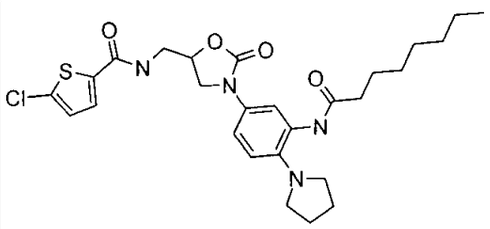
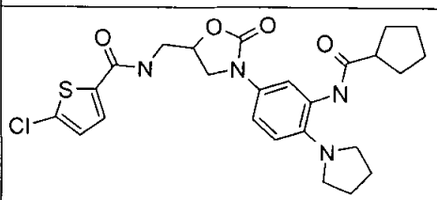
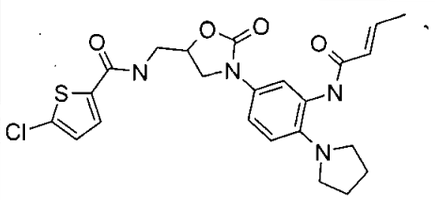
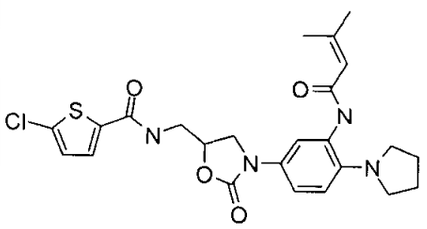
Se hicieron reaccionar 130 mg (32,5 μmol) de resina TentaGel SAM con pirrolidina como derivado de amina 1 y cloruro de acetilo como derivado de ácido 1 de manera análoga al procedimiento general para preparar los derivados **B**. El producto bruto se repartió entre acetato de etilo y una solución de $NaHCO_3$ y la fase orgánica se sometió a extracción salina con NaCl, se decantó y se evaporó a sequedad. Este producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida al vacío sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo, 1:1-0:1).

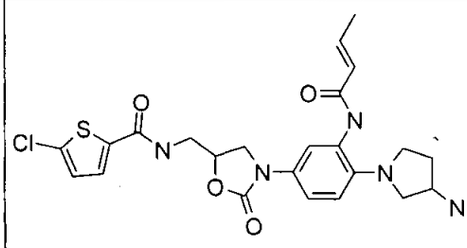
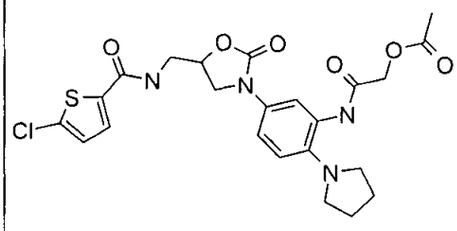
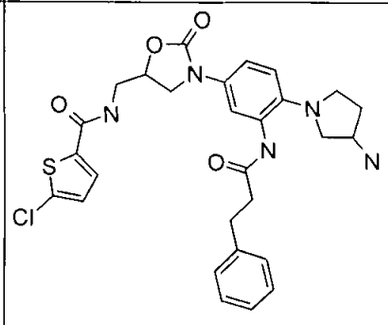
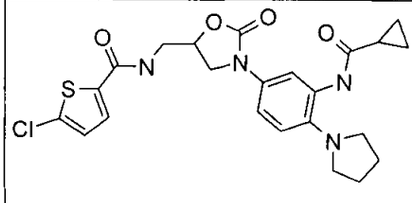
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OH): 1,93 - 2,03, a, 4 H; 2,16, s, 3 H; 3,20-3,30, a, 4 H; 3,70, d, 2 H; 3,86, dd, 1H; 4,10, dd, 1 H; 4,14, dd, 1 H; 4,80-4,90, m, 1 H; 7,00, d, 1 H; 7,07, d, 1 H; 7,31, dd, 1 H; 7,51, d, 1 H; 7,60, d, 1 H.

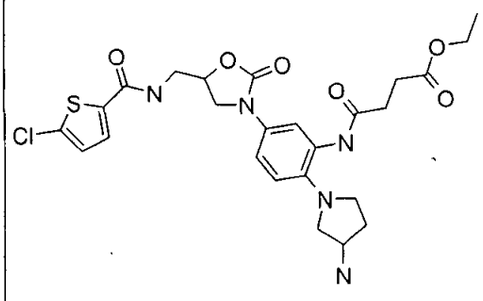
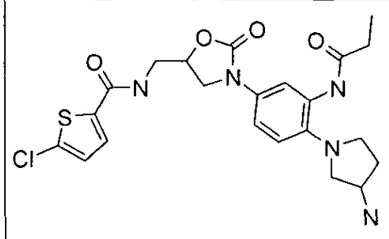
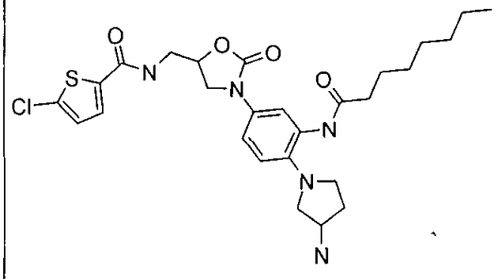
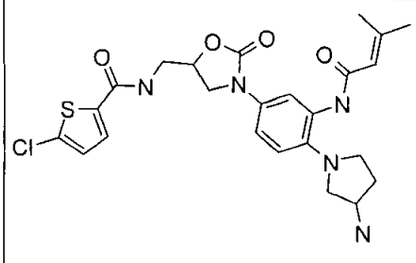
Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al procedimiento general.

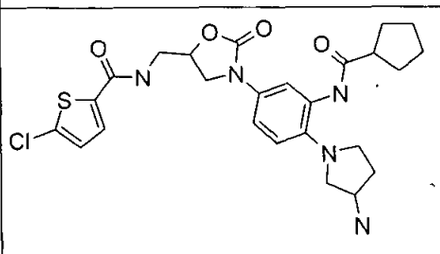
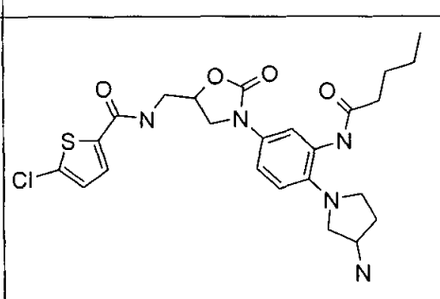
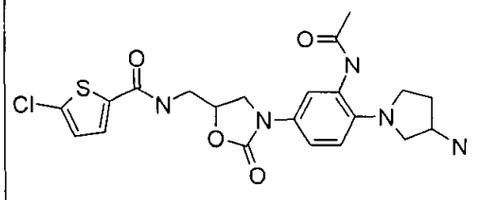
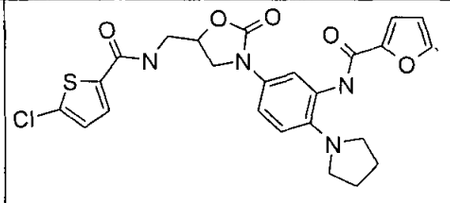
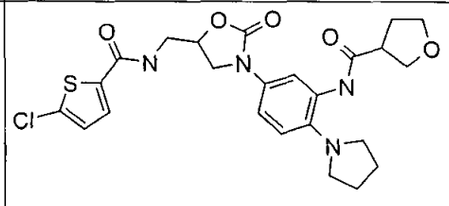
Ejemplo	Estructura	Tiempo de ret.	HPLC [%]
177		2,62	79,7
178		2,49	33,7
179		4,63	46,7
180		3,37	44,8

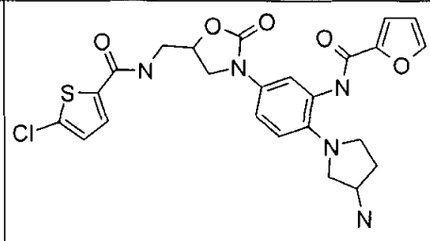
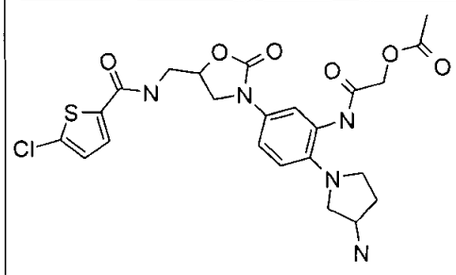
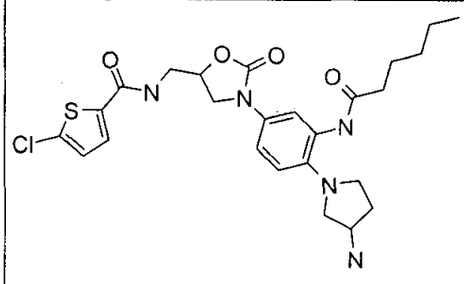
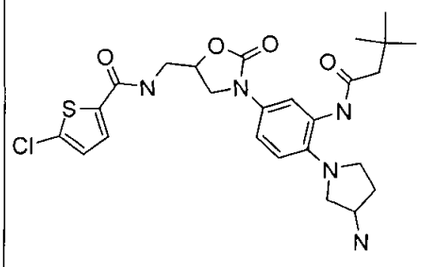
Ejemplo	Estructura	Tiempo de ret.	HPLC [%]
181		2,16	83
182		2,31	93,3
183		2,7	100
184		3,91	51
185		2,72	75,2

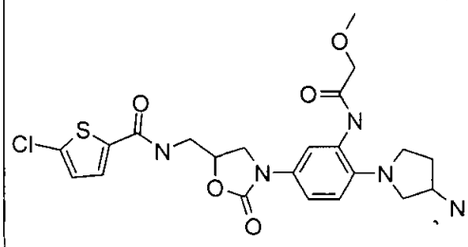
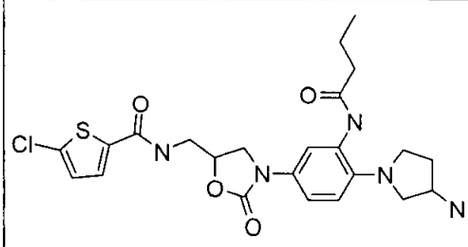
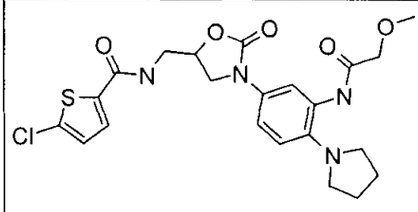
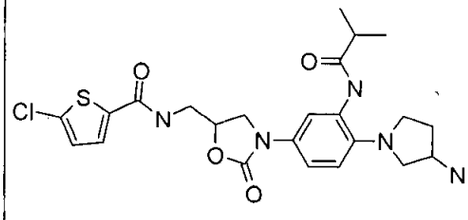
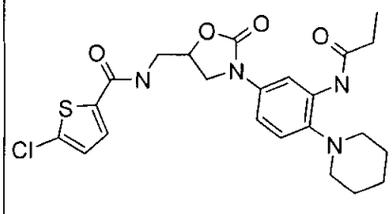
Ejemplo	Estructura	Tiempo de ret.	HPLC [%]
186		3,17	46
187		4,61	50,2
188		3,89	56,6
189		3,37	52,9
190		3,6	63,9

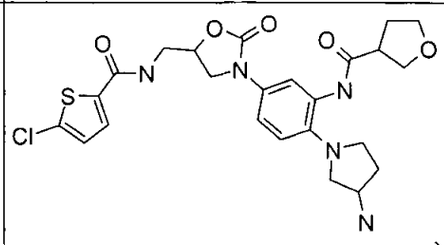
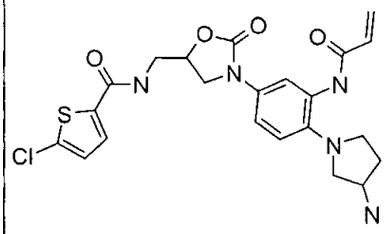
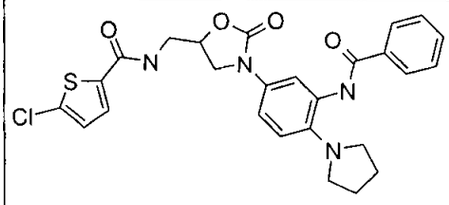
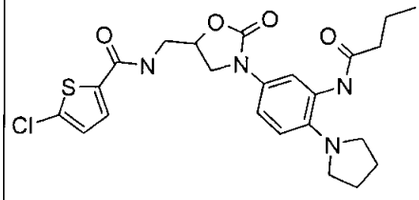
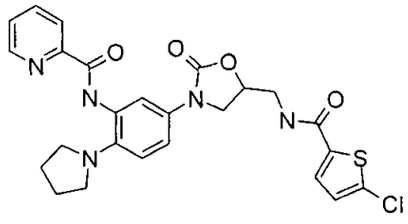
Ejemplo	Estructura	Tiempo de ret.	HPLC [%]
191		2,52	70,1
192		3,52	46,6
193		2,87	50,1
194		3,25	71,1

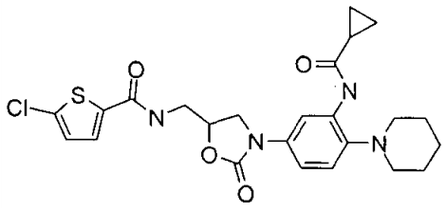
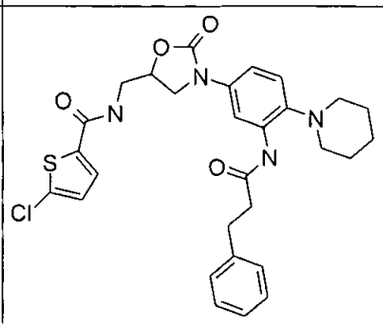
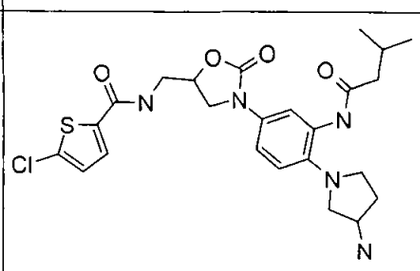
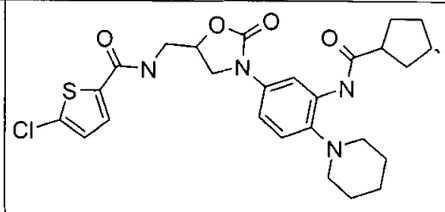
Ejemplo	Estructura	Tiempo de ret.	HPLC [%]
195		2,66	67
196		2,4	52,1
197		3,13	48,9
198		2,67	75,5

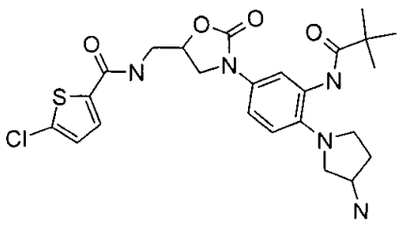
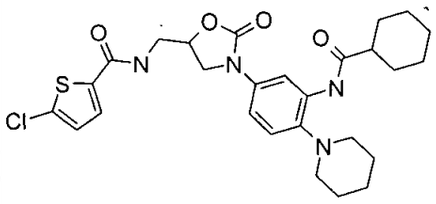
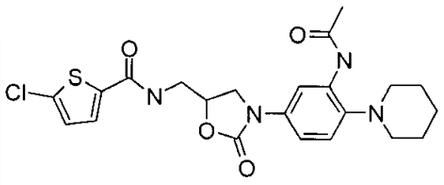
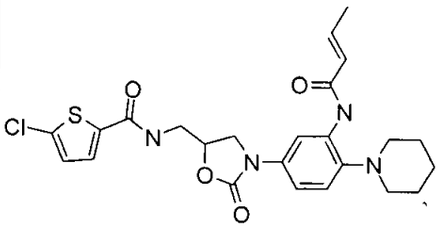
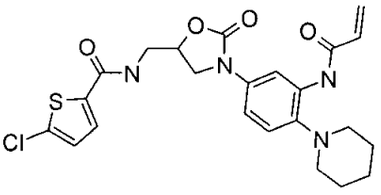
Ejemplo	Estructura	Tiempo de ret.	HPLC [%]
199		2,72	65,7
200		2,71	57,3
201		2,22	100
202		3,89	75,7
203		3,19	49,6

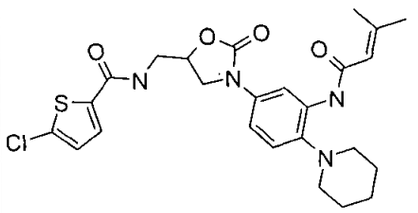
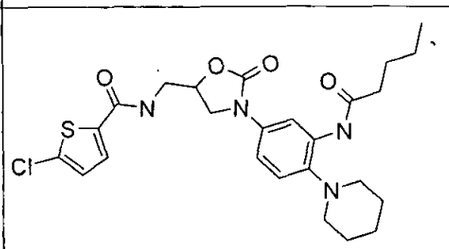
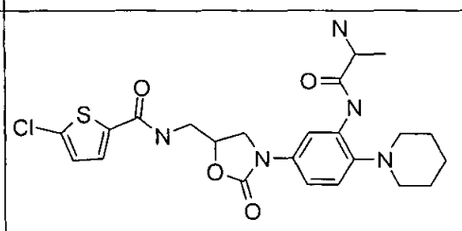
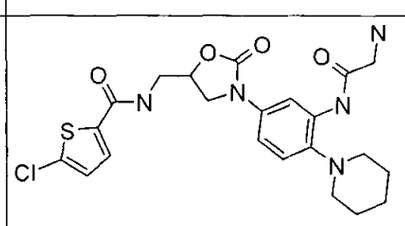
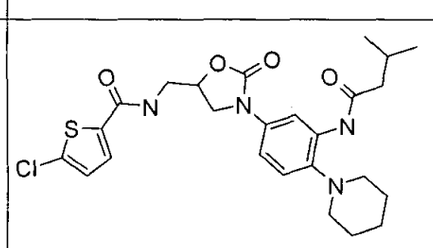
Ejemplo	Estructura	Tiempo de ret.	HPLC [%]
204		2,55	88,2
205		2,44	68,6
206		2,86	71,8
207		2,8	63,6

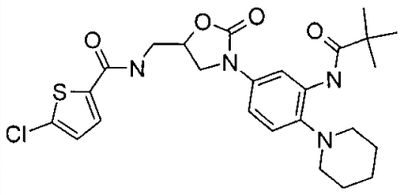
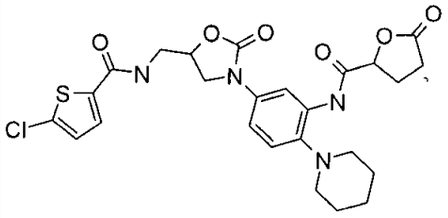
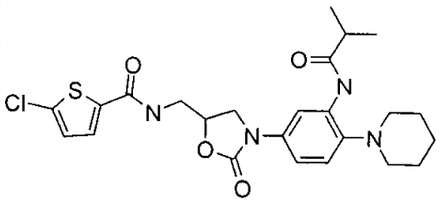
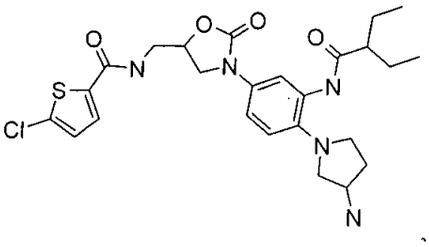
Ejemplo	Estructura	Tiempo de ret.	HPLC [%]
208		2,41	77
209		2,56	67,9
210		3,67	78,4
211		2,54	69,8
212		3,84	59,2

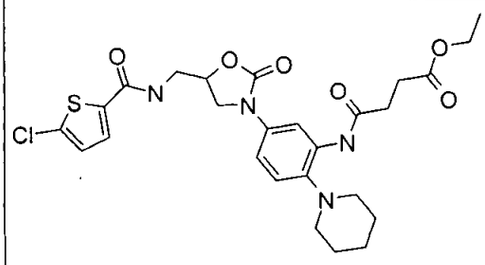
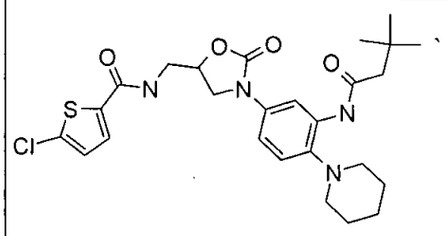
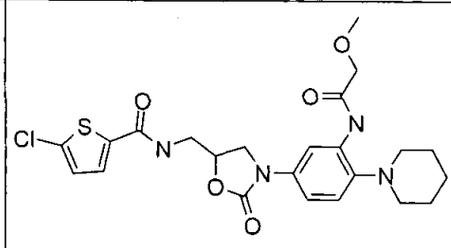
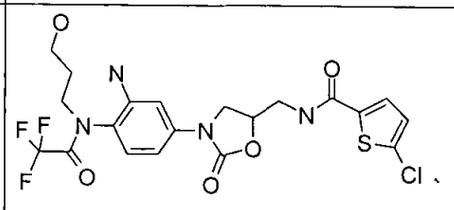
Ejemplo	Estructura	Tiempo de ret.	HPLC [%]
213		2,41	67,8
214		2,41	75,4
215		4,01	81,3
216		3,46	49,5
217		4,4	60,2

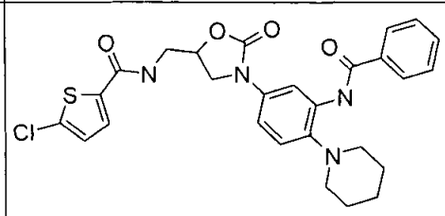
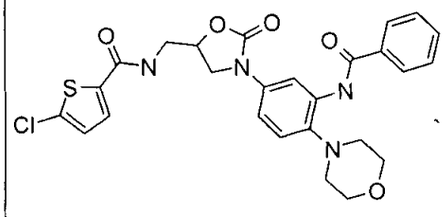
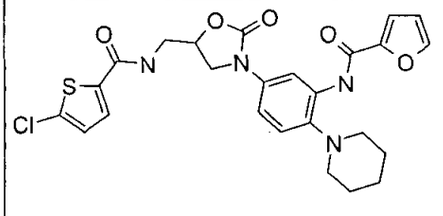
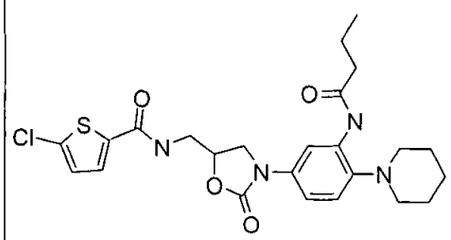
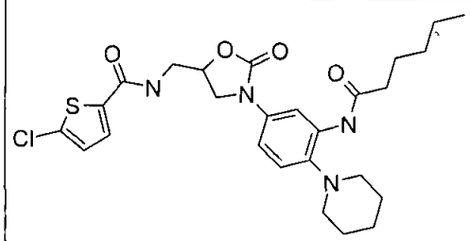
Ejemplo	Estructura	Tiempo de ret.	HPLC [%]
218		3,79	70,9
219		4,57	51,5
220		2,68	100
221		4,53	63,5

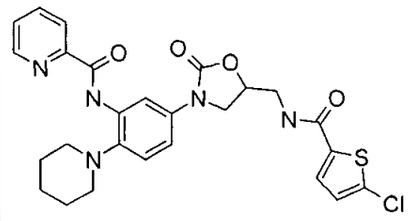
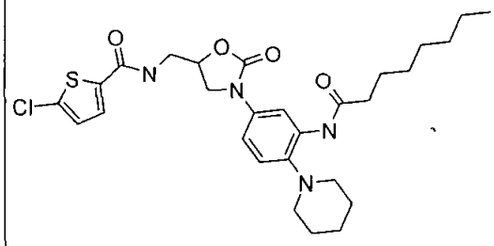
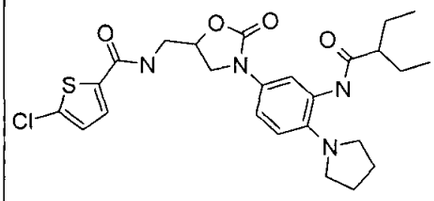
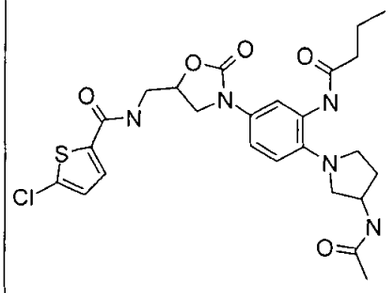
Ejemplo	Estructura	Tiempo de ret.	HPLC [%]
222		2,66	89,2
223		4,76	69,3
224		3,45	77,4
225		3,97	63,2
226		3,94	61,4

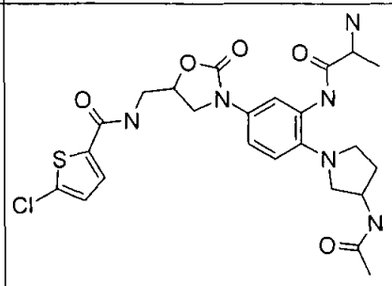
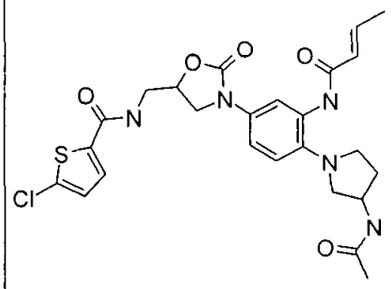
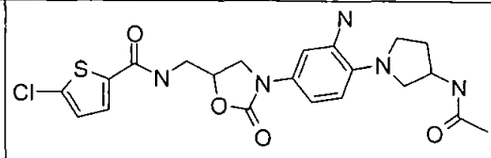
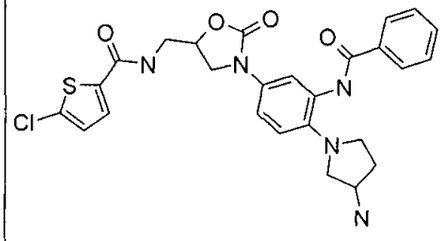
Ejemplo	Estructura	Tiempo de ret.	HPLC [%]
227		4,15	66,3
228		4,41	55,1
229		2,83	41,1
230		2,7	83
231		4,39	64,2

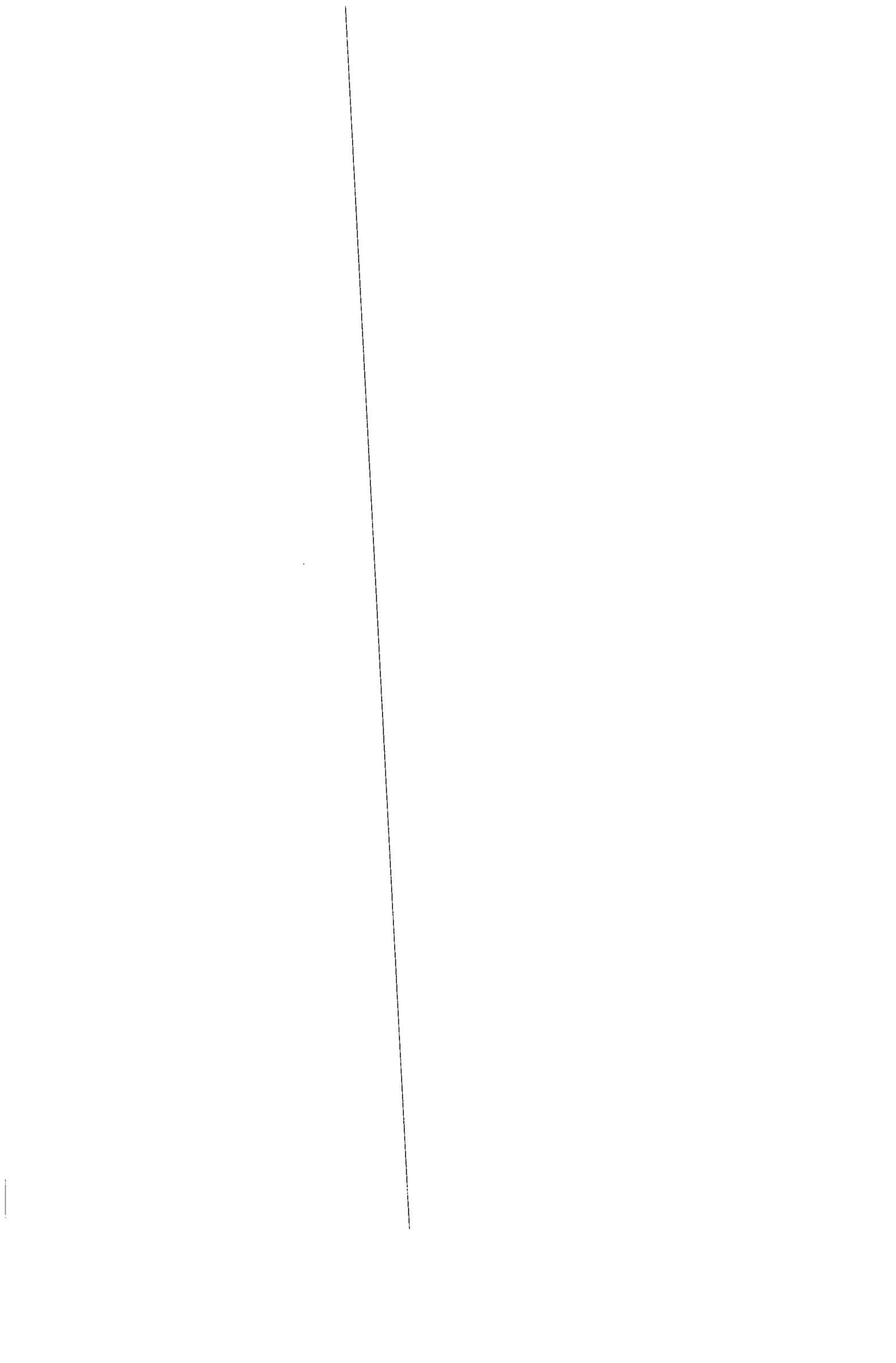
Ejemplo	Estructura	Tiempo de ret.	HPLC [%]
232		4,85	74,9
233		4,17	41
234		4,21	61,8
235		2,75	100

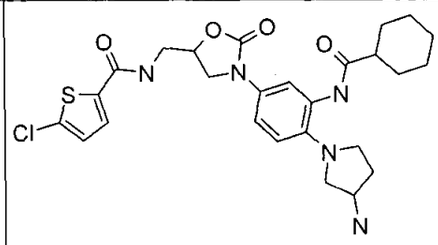
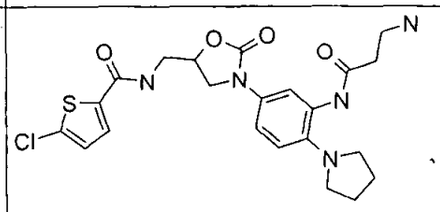
Ejemplo	Estructura	Tiempo de ret.	HPLC [%]
236		3,94	50
237		4,65	75,8
238		4,4	75,3
239		4,24	62,2

Ejemplo	Estructura	Tiempo de ret.	HPLC [%]
240		4,76	75,1
241		4,17	72,5
242		4,6	74,8
243		4,12	51,6
244		4,71	66,2

Ejemplo	Estructura	Tiempo de ret.	HPLC [%]
245		4,86	62
246		5,23	58,3
247		4,17	72,4
248		3,35	59,6

Ejemplo	Estructura	Tiempo de ret.	HPLC [%]
249		2,41	60,3
250		3,31	65,2
251		2,86	36,5
252		2,69	89,8



Ejemplo	Estructura	Tiempo de ret.	HPLC [%]
253		2,81	67,4
254		2,19	75,4

Todos los productos de la síntesis asistida en fase sólida se caracterizaron por CL-EM. El siguiente sistema de separación se usó de manera convencional para este propósito: HP 1100 con detector UV (208 - 400 nm), temperatura de la estufa 40ºC, columna Waters Symmetry C18 (50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm), fase móvil A: acetonitrilo al 99,9%/ácido fórmico al 0,1%, fase móvil B: agua al 99,9%/ácido fórmico al 0,1%; gradiente:

Tiempo	A: %	B: %	Caudal
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

Las sustancias se detectaron por medio de un EM Micromass Quattro LCZ, ionización: IEN positivo/negativo.

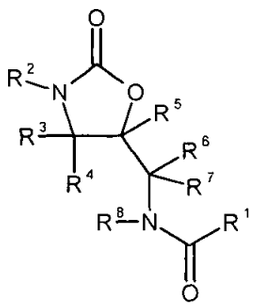
Los radical(es)  o -O presentes en las estructuras que se detallan Anteriormente siempre significan una función  o -OH.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende

A) un compuesto de la fórmula (I)



(I),

en la que

R^1 es 2-tiofeno que está sustituido en la posición 5 con un radical del grupo de cloro, bromo, metilo o trifluorometilo,

R^2 es D-A-:

donde:

el radical "A" es fenileno;

el radical "D" es un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros

que está unido mediante un átomo de nitrógeno a "A",
que tiene un grupo carbonilo en vecindad directa con el átomo de nitrógeno de unión, y
donde un miembro carbono del anillo puede reemplazarse por un heteroátomo de la serie S, N y O;

donde
el grupo "A" definido anteriormente puede estar opcionalmente sustituido una o dos veces en la posición meta relativa a la unión con la oxazolidinona con un radical del grupo de flúor, cloro, nitro, amino, trifluorometilo, metilo o ciano,

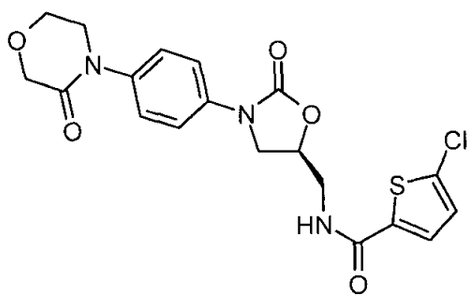
R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son hidrógeno,

o una de las sales, solvatos y solvatos de las sales del mismo

y

B) un antiarrítmico.

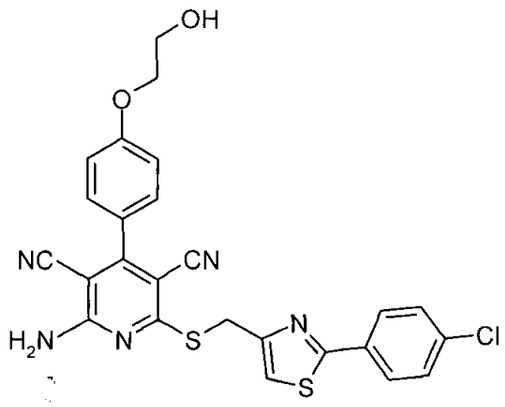
2. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el compuesto A) es 5-cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida de la fórmula



o una de las sales, solvatos y solvatos de las sales del mismo.

3. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque el compuesto B) es un agonista de adenosina A1.

4. La combinación de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada porque el compuesto B) es 2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3,5-piridinadicarbonitrilo de la fórmula



o una de las sales, solvatos y solvatos de las sales del mismo.

5. Un procedimiento para producir una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque una o más

oxazolidinonas de la fórmula (I) y uno o más antiarrítmicos se combinan o preparan de cualquier forma adecuada.

6. La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos.

7. Un medicamento que comprende al menos una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y, cuando sea apropiado, ingredientes farmacéuticos activos adicionales.

8. Un medicamento que comprende al menos una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y uno o más excipientes y/o vehículos farmacológicamente aceptables.

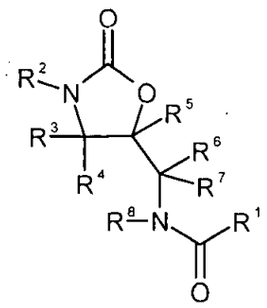
9. El uso de una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos tromboembólicos y/o complicaciones tromboembólicas.

10. El uso de las combinaciones de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de tromboembolias cardiógenas y la prevención, reducción o terminación de arritmias.

Terapia de combinación de oxazolidinonas sustituidas para la profilaxis y el tratamiento de alteraciones del flujo sanguíneo cerebral

Resumen

La presente invención se refiere a combinaciones de A) oxazolidinonas de la fórmula (I),



(I),

con B) antiarrítmicos, a procedimientos para la producción de estas combinaciones, a su uso para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades, y a su uso para la preparación de medicamentos para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades, especialmente de trastornos y/o complicaciones tromboembólicas.

440

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION __X__ PCT _ X __ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) **BAYER HEALTHCARE AG**

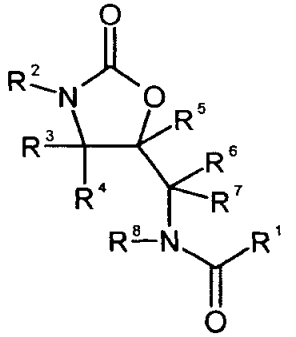
(72) Inventor(es): **PERZBORN, Elizabeth y KRAHN, Thomas**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	102005047558.2	**04-10-05**	**DE**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **04-05-08**
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **22 –09 – 06**
No. de solicitud **PCT/EP2006/009204**

(87) Publicación internacional:
Fecha: **12–04 – 07**
No.Publicación: **WO2007/039134 A1**



(54) Titulo: TERAPIA DE COMBINACIÓN DE OXAZOLIDINONAS SUSTITUIDAS PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE ALTERACIONES DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL

(57) Resumen: Combinaciones de A) oxazolidinonas de la fórmula (I), con B) antiarrítmicos, a procedimientos para la producción de estas combinaciones, a su uso para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades, y a su uso para la preparación de medicamentos para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades, especialmente de trastornos y/o complicaciones tromboembólicas.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION _X_ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante (s) **BAYER HEALTHCARE AG**

(72) Inventor(es) **PERZBORN, Elizabeth y KRAHN, Thomas**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31)	*No. Prioridad*	32)	*Fecha*	(33)	*País*
		102005047558.2		**04-10-05**		**DE**

(85) Fecha inicio fase nacional: **04-05-08**
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **22 –09 – 06**
No. de solicitud **PCT/EP2006/009204**

(87) Publicación internacional
Fecha: **12–04 – 07** Fecha (dd/mm/aa)
N° publicación: **WO2007/039134 A1**

(54) Titulo: TERAPIA DE COMBINACIÓN DE OXAZOLIDINONAS SUSTITUIDAS PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE ALTERACIONES DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:

22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	102005047558.2	**04-10-05**	**DE**

(51) Int Cl:

(71)Solicitante(s) **BAYER HEALTHCARE AG**

(72) Inventor(es) **PERZBORN, Elizabeth**
KRAHN, Thomas

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **04-05-2008**

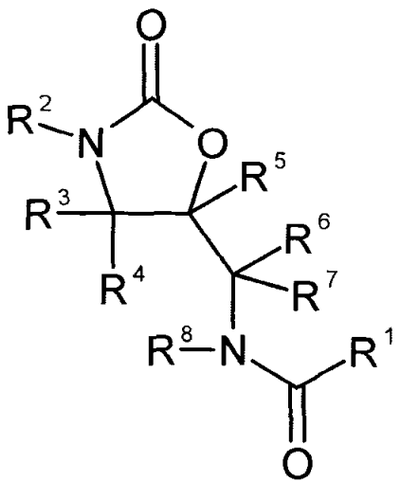
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **22 –09 – 06**
No. de solicitud **PCT/EP2006/009204**

(87)Publicación Internacional
Fecha: **12–04 – 07** Fecha (dd/mm/aa)
N° publicación: **WO2007/039134 A1**

(54) Título: **TERAPIA DE COMBINACIÓN DE OXAZOLIDINONAS SUSTITUIDAS PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE ALTERACIONES DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL**

Resumen - Reivindicación(es):

Combinaciones de A) oxazolidinonas de la fórmula (I),



(I),

con B) antiarrítmicos, a procedimientos para la producción de estas combinaciones, a su uso para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades, y a su uso para la preparación de medicamentos para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades, especialmente de trastornos y/o complicaciones tromboembólicas.

493

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

Este recibo debe ser utilizado únicamente para tramites de Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

IP 2006/009209

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 26,600
FECHA : ABRIL 2 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-033998- -00000-0000

Fecha: 2008-04-04 15:44:31 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 443

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1103815	02/04/2008	16,034,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL : $	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

444

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No 08 033998 00000 0000

Fecha 2008 04 04 15 44 31 Dep 2020 NUECREACION1
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 443

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [✓] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- Descripción de la invención [✓]
- Dibujos de ser estos pertinentes [✓]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [✓] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Edgar Navarro

Firma Responsable

Fecha 04 ABR 2008

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador, 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E mail info@sic.gov.co
www sic gov co
Bogotá, D C , Colombia

445

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO

REFERENCIA	Radicación No.	8 33998
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/009204
	Fecha inicio fase nacional	04/05/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	5957

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 09 MAYO 2008
adpa11