00 97415

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO
Organización USA Ltda

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

Tomo 1/3

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 00-97415

54. **TÍTULO** Oxazolidinonas Substituidas y su Uso

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

71. **SOLICITANTE** Bayer Aktiengesellschaft

DOMICILIO Leverkusen, Alemania

74. **APODERADO** Emilio Ferrero
Código No. 1092

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 22-12-2000

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

00 97415

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00097415 00000000 Folios: 458
Fecha (AMD): 2000-12-22 16:37:00
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
Organizada bajo las leyes de Alemania.

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: Alemania

Departamento o Estado:

Dirección:

Ciudad: D 51368 Leverkusen Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO

Dirección y Domicilio: Carrera 4 No. 72-35

Ciudad: Bogotá, Colombia. Teléfono 3-47-36-11

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es):
1- Dr. Alexander STRAUB
2- Dr. Thomas LAMPE
3- Dr. Jens POHLMANN
4- Susanne RÖHRIG
5- Dr. Elisabeth PERZBORN
6- Karl-Heinz SCHLEMMER
7- Dr. Joseph PERNERSTORFER
(VER FOLIO 465)

Identificación:

Dirección:
1- Moospfad 30, 42113 Wuppertal, Alemania.
2- Briller Str. 46, 42105 Wuppertal, Alemania.
3- Kronenstr. 14, 42285 Wuppertal, Alemania.
4- Buschstr. 20, 45276 Essen, Alemania.
5- Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal, Alemania.
6- Wildsteig 22 a, 42113 Wuppertal, Alemania.
7- Alsenstr. 19, 42109 Wuppertal, Alemania.

Ciudad:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: OXAZOLIDINONAS SUBSTITUIDAS Y SU USO

PRIORIDAD REIVINDICADA SI [X] NO [ ] TIPO DE PRIORIDAD ANDINA [ ] UNIONISTA [X]

(33) País	(32) Fecha	(31) No. Solicitud
DE. Convención de París	24 de Diciembre de 1999	199 62 924.2

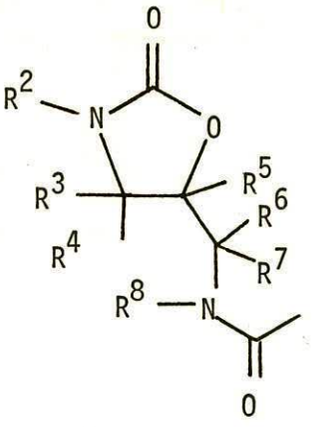
Para Publicar a los [ ] 6 meses [ ] 12 meses [X] 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo: 00698-801-139-8 – JJC/mrm.-ID.900

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 31/421, 31/16 22 DIC. 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al campo de la coagulación sanguínea. Se describen derivados de oxazolidinona de fórmula general (I)



(I)

Procedimientos para su preparación así como su uso como principio activo en medicamentos para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☒
Recibo de la tasa respectiva por c/n de $608.000.	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud: Panamá No. 1996 2924.2	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☒
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE EMILIO FERRERO 438.019 de Usaquén T.P.No. 31.929

Le A 34 122-Ausland Gra/by/NT

Oxazolidinonas substituidas y su uso

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

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

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

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

coagulación intravascular diseminada.

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

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

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

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

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

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

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

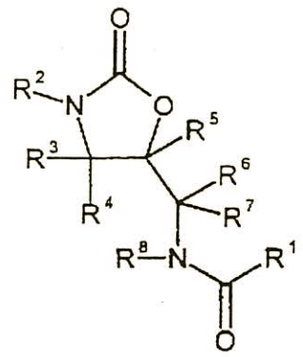
modelos animales.

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

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

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

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



(I),

en la que

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

R^2 representa un resto orgánico discrecional;

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

así como sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

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

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

en la que

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

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

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

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

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

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

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

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

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

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

en los que:

v significa 0 ó 1 y

R^{27}, R^{28} y R^{29} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, 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} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones con hasta tres, preferiblemente hasta dos, heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

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

en el que

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

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

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

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

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

en la que

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

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

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

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

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

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

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

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

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

en los que:

v significa 0 ó 1 y

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

y/o

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

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

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

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente

aceptables,

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

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

en la que

R^1 representa tiofeno (tienilo), especialmente 2-tiofeno, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido con halógeno, preferiblemente cloro o bromo, o alquilo C_1-C_3, preferiblemente metilo, pudiendo estar el resto alquilo C_1-C_6 a su vez dado el caso mono o poli substituido con halógeno, preferiblemente flúor,

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

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

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

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

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

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

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

en los que:

v significa 0 ó 1, preferiblemente 0, y

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

y/o

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

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

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

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

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

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

en la que

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

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

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

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

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

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

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

ciclopentilo o ciclohexilo,

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

en los que:

v significa 0 ó 1, preferiblemente 0, y

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

y/o

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

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

alcanoílo C_1-C_3 o fenilcarbonilo,

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

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

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

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

en la que

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

R^2 representa D-A-:

en el que:

el resto "A" representa fenileno;

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

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

que posee directamente adyacente al átomo de

nitrógeno de enlace un grupo carbonilo y

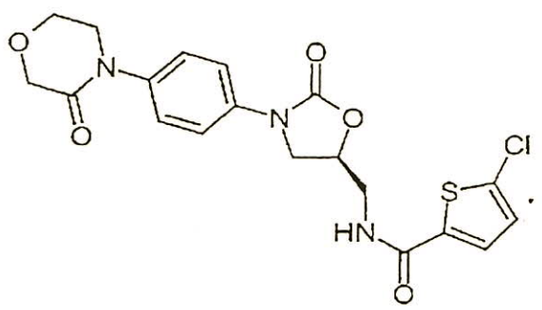
en el que un carbono miembro del anillo puede estar remplazado por un heteroátomo de la serie de S, N y O;

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

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

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables.

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



y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables.

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

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

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

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

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

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

preferencia hidrógeno.

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

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

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

en la que

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

n significa 0 ó 1,

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

o1 significa el número entero 0 ó 1,

o2 significa el número entero 0 ó 1,

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

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

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

Y representa un resto de hidrocarburo cíclico de

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

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

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

en los que:

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

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

y/o

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

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

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

y/o

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

en los que:

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

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

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

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

y/o

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

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

R^2 representa un grupo de la fórmula siguiente:

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

en la que

m significa un número entero entre 0 y 3,

n significifica el número entero 0 ó 1,

p significa el número entero 0 ó 1,

o1 significa el número entero 0 ó 1,

o2 significa el número entero 0 ó 1,

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

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

representando R^{11} H o metilo,

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

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

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

en los que:

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

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

y/o

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

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

y/o

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

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

en los que:

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

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

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

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

y/o

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

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

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

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

en la que:

s significa un número entero entre 1 y 6,

t significa 0 ó 1,

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

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

u significa 0 ó 1, preferiblemente 0, y

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

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

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

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

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

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

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

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

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

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

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

en los que:

v significa 0 ó 1 y

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

y/o

R^{27} y R^{28} o R^{27} y R^{29} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones

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

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

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

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

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

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

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

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

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

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

en los que:

v significa 0 ó 1, preferiblemente 0, y

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

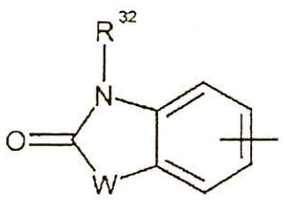
y/o

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

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

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

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



,

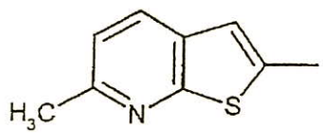
en la que

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

W representa S, NH u O, preferiblemente S.

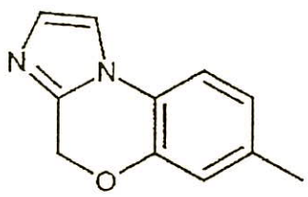
Además, en los compuestos de fórmula general (I) el resto

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



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

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



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

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

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

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

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

diastereómeros, en los componentes estereoisómeros unitarios.

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

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

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

metilpiperidina.

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

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

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

Alquilo C_1-C_8 representa un resto alquilo de cadena

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

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

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

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

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

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

Alcoxi C_1-C_8 representa un resto alcoxi de cadena lineal o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono. A modo de ejemplo son de mencionar: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, n-heptoxi y n-octoxi. De esta definición derivan análogamente los correspondientes grupos alcoxi con menos átomos de carbono como p.ej. alcoxi C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_4. En general es válido que alcoxi C_1-C_4 es el preferido.

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

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

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

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

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

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

alcanoiloxi C_1-C_3-metiloxi es el preferido.

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

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

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

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

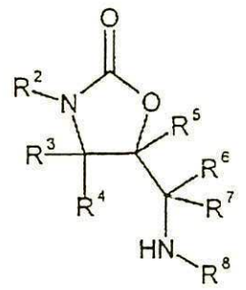
De esta definición deriva también el significado de los correspondientes componentes de otros substituyentes más complejos como p.ej. heteroarilcarbonilo C_5-C_{10}.

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

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

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

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

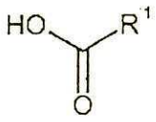


(II),

en la que

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

con ácidos carboxílicos de fórmula general (III)



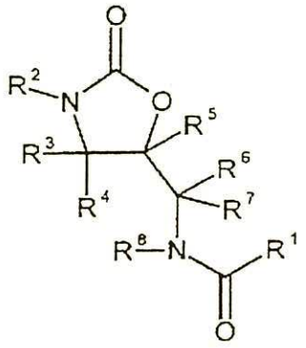
(III),

en la que

el resto R^1 tiene el significado anteriormente indicado,

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

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



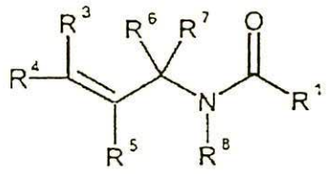
(I),

en la que

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

o bien según una alternativa del procedimiento

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

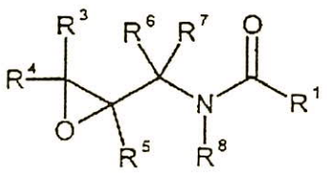


(IV),

en la que

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

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



(V),

en la que

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

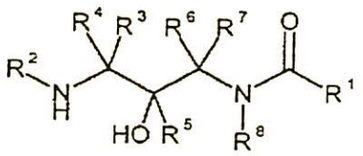
y por reacción en un disolvente inerte, dado el caso en presencia de un catalizador, con una amina de fórmula general (VI)

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

en la que

el resto R^2 tiene el significado anteriormente indicado,

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



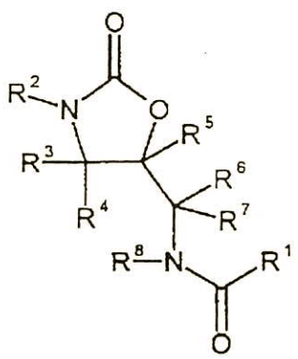
(VII),

en la que

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

y

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



(I),

en la que

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

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

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

y/o

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

y/o

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

y/o

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

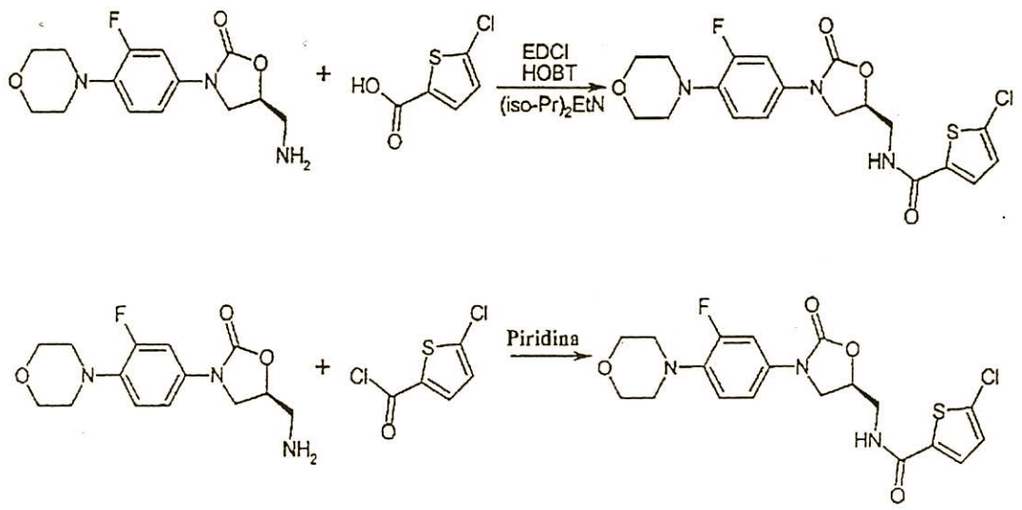
este modo presente un resto anilina o bencilamina en la molécula, puede realizarse a continuación una transformación de este grupo amino con distintos reactivos como ácidos carboxílicos, anhidridos de ácidos carboxílicos, cloruros de ácidos carboxílicos, isocianatos, cloruros de ácidos sulfónicos o halogenuros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

y/o

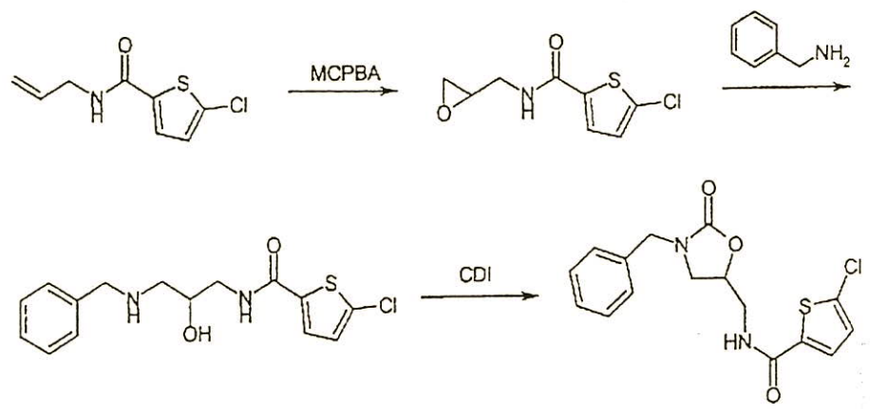
en donde, tanto en la alternativa [A] del procedimiento como también en la alternativa [B] del procedimiento, en el caso de que el compuesto preparado de este modo presente un anillo de fenilo en la molécula, puede realizarse a continuación una reacción con ácido clorosulfónico y una subsiguiente transformación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

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

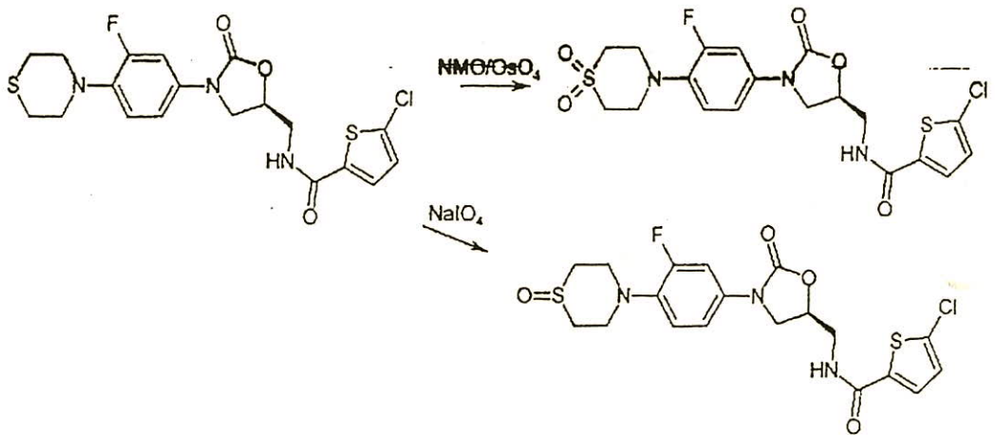
[A]



[B]



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



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

Es igualmente posible utilizar mezclas de los disolventes anteriormente indicados.

Como reactivos de activación o acoplamiento para el

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

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

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

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

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

En general se trabaja a presión normal.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ejemplos

A. Valoración de la actividad fisiológica

1. Métodos de ensayo generales

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

a) Descripción del ensayo (in vitro)

a.1) Medición de la inhibición del factor Xa

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

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

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

a.2) Determinación de la selectividad

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

a.3) Determinación de la actividad anticoagulante

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

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

b) Determinación de la actividad antitrombótica (in vivo)

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

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

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

Los resultados se muestran en la Tabla 1:

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

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

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

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

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

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

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

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

B **Ejemplos de preparación**

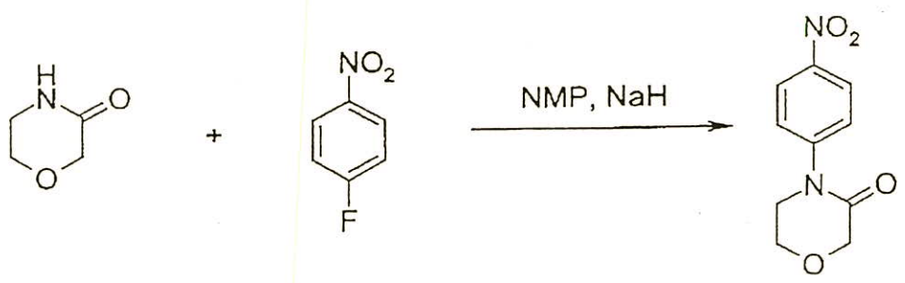
Compuestos de partida

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

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

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

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



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

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

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

(25)

Análogamente se sintetizaron los siguientes compuestos:

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

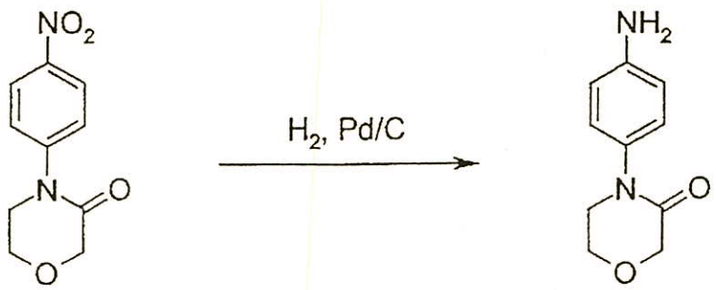
4-(N-Piperidonil)nitrobenceno

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

4-(N-Pirrolidonil)nitrobenceno

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

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



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

teórico.

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

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

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

Análogamente se sintetizaron los siguientes compuestos:

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

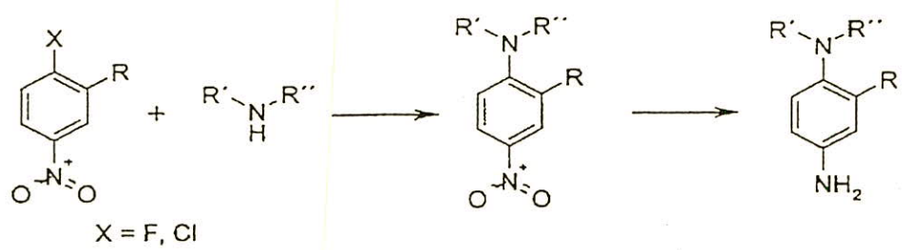
4-(N-Piperidonil)anilina

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

4-(N-Pirrolidonil)anilina

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

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



X = F, Cl

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

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

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

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

De modo análogo se prepararon los siguientes compuestos de partida:

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,79 min.

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

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

HPLC(Método 4): tr = 0,59 min.

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

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

HPLC(Método 4): tr = 0,57 min.

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

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

HPLC(Método 4): tr = 0,64 min.

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

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

HPLC(Método 4): tr = 0,72 min.

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

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

HPLC(Método 4): tr = 0,60 min.

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

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

HPLC(Método 4): tr = 0,59 min.

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,43 min.

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

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

HPLC(Método 4): tr = 0,79 min.

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

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

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

HPLC(Método 4): tr = 0,54 min.

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

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

HPLC(Método 7): tr = 3,40 min.

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

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

HPLC(Método 4): tr = 0,78 min.

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

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

HPLC(Método 4): tr = 0,77 min.

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

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

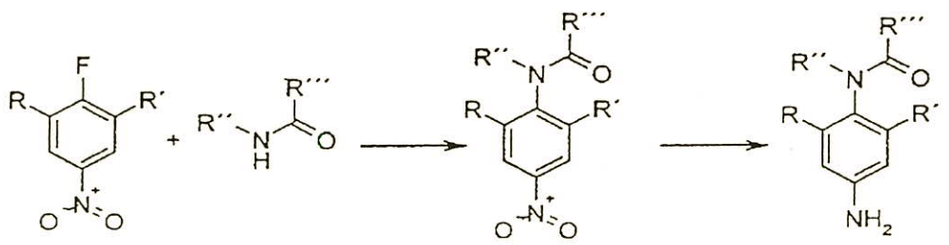
HPLC(Método 4): tr = 0,67 min.

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

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

HPLC(Método 4): tr = 0,77 min.

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



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

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

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

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

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

De modo análogo se prepararon los siguientes compuestos de partida:

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,98 min.

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,54 min.

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

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

HPLC(Método 4): tr = 1,96 min.

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

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

HPLC(Método 4): tr = 0,71 min.

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

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

HPLC(Método 4): tr = 1,85 min.

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,27 min.

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

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

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

HPLC(Método 4): tr = 0,77 min.

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

Partiendo de 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno

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

HPLC(Método 4): tr = 0,60 min.

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

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,27 min.

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

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

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

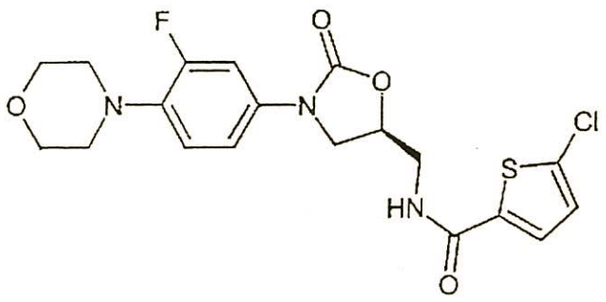
HPLC(Método 4): tr = 2,43 min.

Ejemplos de síntesis

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

Ejemplo 1

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



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

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

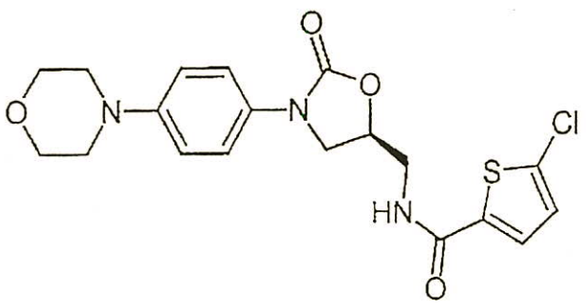
R_f(SiO_2, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,29 (reactante = 0,0);

EM(DCI) 440,2(M+H), patrón de Cl;

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

Ejemplo 2

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



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

oxazolidin-2-ona (véase Ejemplo 1).

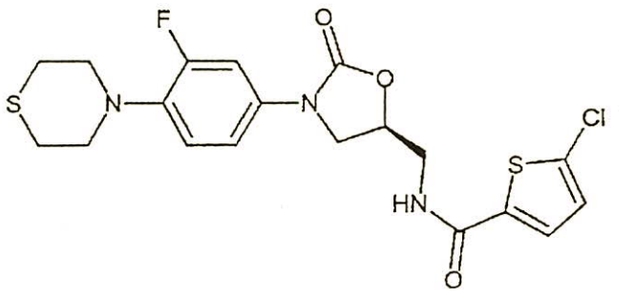
P.f.: 198°C;

Valor CI_{50} = 43 nM;

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

Ejemplo 3

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



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

P.f.: 193°C;

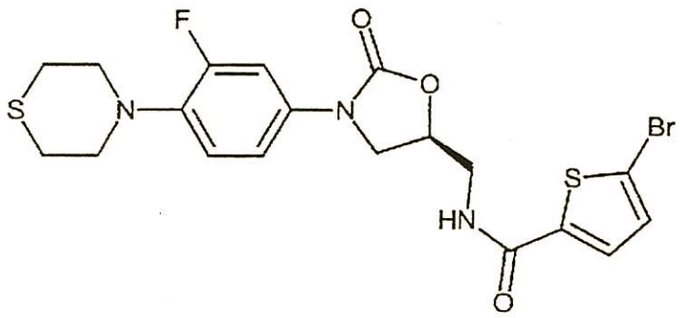
Rendimiento: 82%;

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

Ejemplo 4

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

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

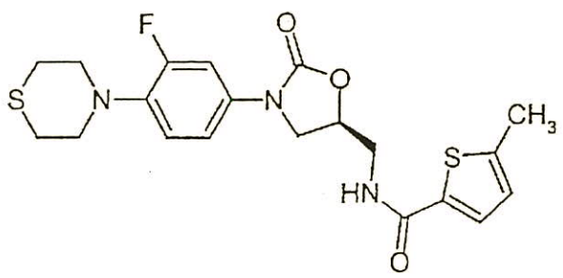


Se obtuvo análogamente a partir de ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico.

P.f.: 200°C.

Ejemplo 5

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

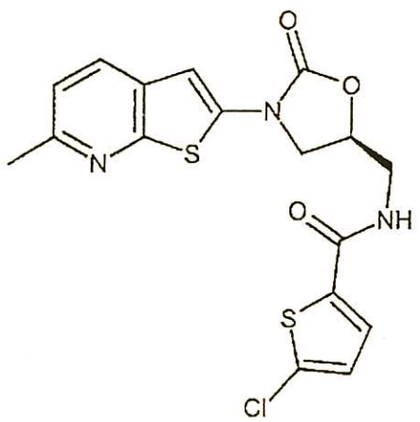


Se obtuvo análogamente a partir de ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico.

P.f.: 167°C

Ejemplo 6

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

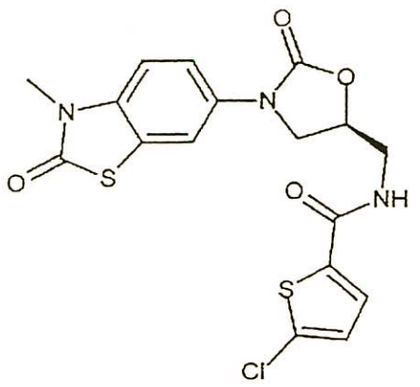


Se obtuvo análogamente a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-(6-metiltieno[2,3-b]piridin-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (para su preparación véase el documento EP-A-785 200).

P.f.: 247°C.

Ejemplo 7

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

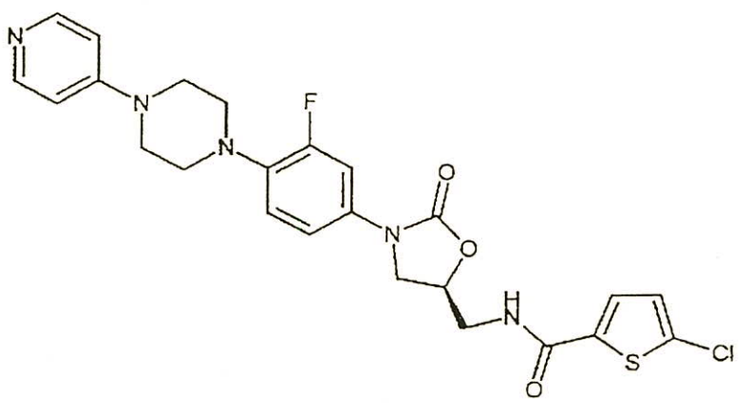


Se obtuvo análogamente a partir de 6-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-metil-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (para su preparación véase EP-A-738 726).

P.f.: 217°C

Ejemplo 8

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

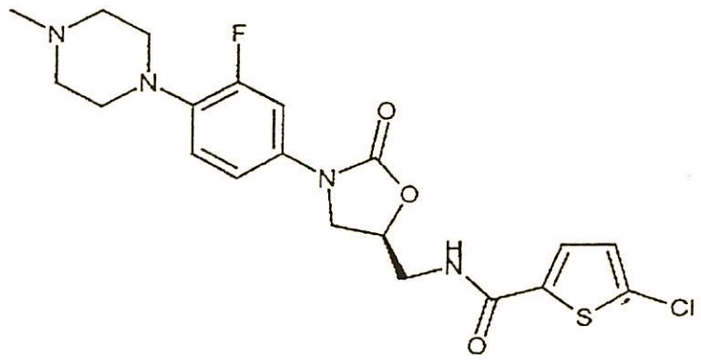


Se obtuvo análogamente a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-piridinil)piperazino]fenil}-1,3-oxazolidin-2-ona (preparación análogamente a como en J.A. Tucker y col., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727).

EM(ESI) 516(M+H), patrón de Cl.

Ejemplo 9

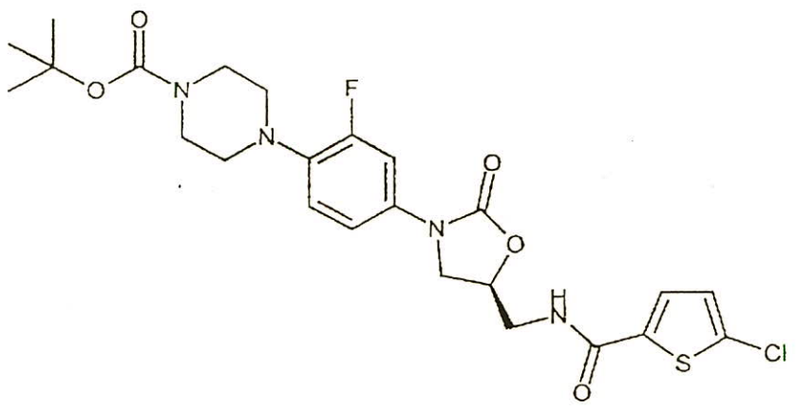
5-Cloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-metilpiperazino)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida



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

Ejemplo 10

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



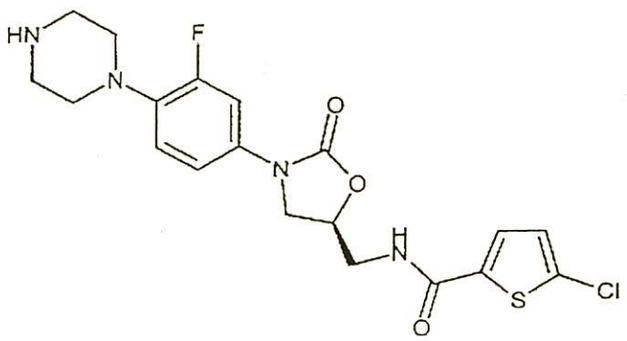
Se obtuvo análogamente a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-[3-fluoro-4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (para su preparación véase el documento WO-A-93/23384 ya citado).

P.f.: 184°C;

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

Ejemplo 11

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



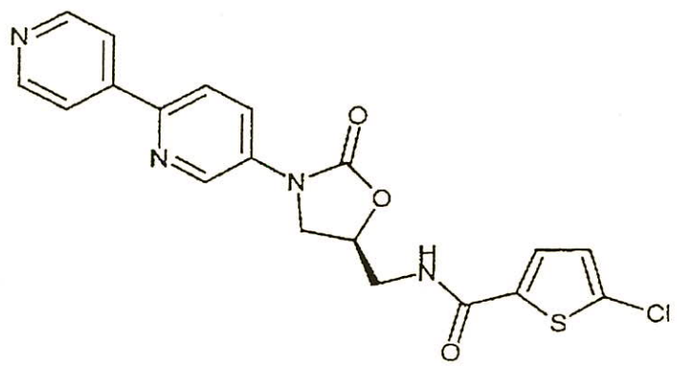
Se obtuvo por reacción del compuesto del Ejemplo 12 con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno.

Valor CI_{50} = 140 nM;

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

Ejemplo 12

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



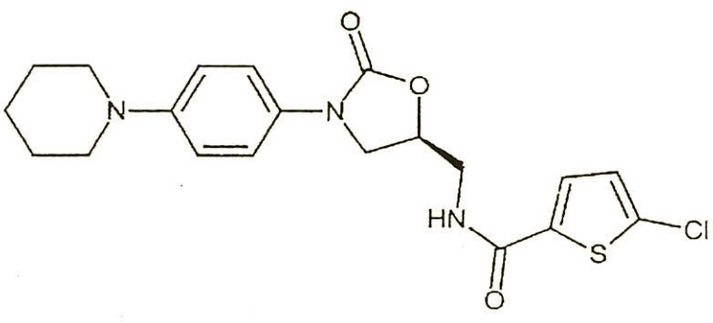
Se obtuvo análogamente a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-(2,4'-bipiridinil-5-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-ona (para su preparación véase el documento EP-A-789 026).

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

EM(ESI) 515(M+H), patrón de Cl.

Ejemplo 13

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



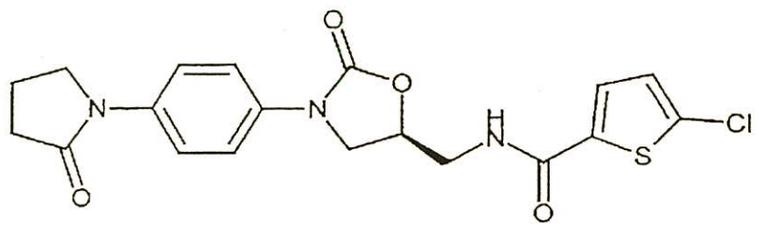
Se obtuvo análogamente a partir de 5-(hidroximetil)-3-(4-piperidinofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (para su preparación véase el documento DE 2708236) tras mesilación, reación con ftalimida potásica, hidrazinólisis y reacción con ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico.

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

P.f.: 205°C.

Ejemplo 17

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



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

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

P.f.: 229°C;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

De modo análogo se prepararon:

Ejemplo 18

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

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

CI_{50} = 40 nM;

P.f.: 216°C;

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

Ejemplo 19

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

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

CI_{50} = 270 nM;

P.f.: 181°C;

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

(reactante = 0,0).

Ejemplo 36

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

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

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

HPLC(Método 1): tr(%) = 3,77(98).

CI_{50}: 1,26 µM

Ejemplo 37

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

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

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

HPLC(Método 2): tr(%) = 4,31(100).

CI_{50}: 33 nM

Ejemplo 38

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

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

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

HPLC(Método 3): tr(%) = 4,07(100).

CI_{50}: 2 µM

Ejemplo 39

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

Partiendo de 4-(4-azetidinilsulfonil)anilina:

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

HPLC(Método 3): tr(%) = 4,10(100).

CI_{50}: 0,84 μM

Ejemplo 40

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

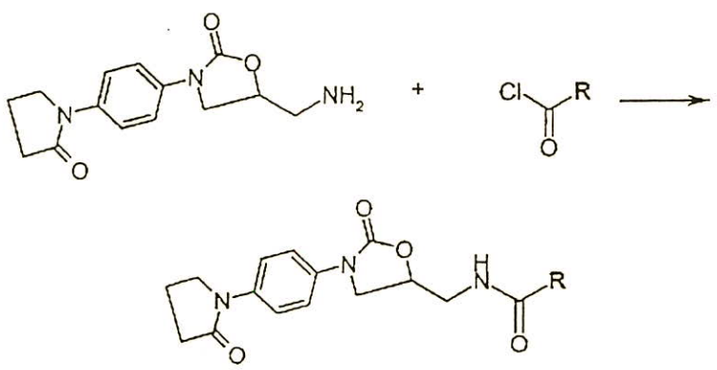
Partiendo de 4-amino-N,N-dimetilbencenosulfonamida (I.K. Khana y col., J.Med.Chem. **1997**, *40*, 1619):

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

HPLC(Método 3): tr(%) = 4,22(100).

CI_{50}: 90 nM

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



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

De modo análogo se preparó:

Ejemplo 41

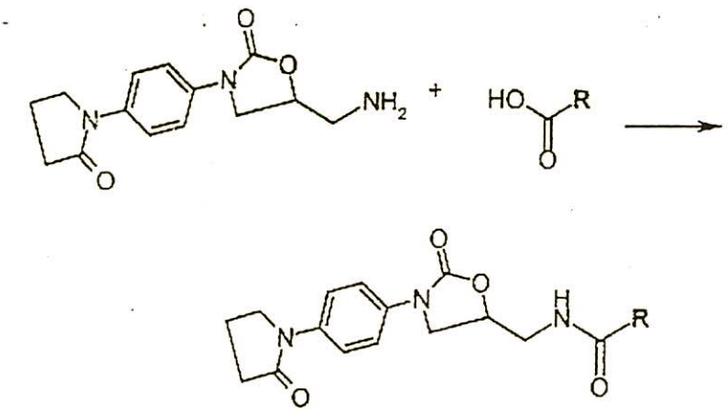
N-({2-Oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

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

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

CI_{50}: 1,3 µM

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



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

De modo análogo se prepararon:

Ejemplo 42

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

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

EM-LC(Método 6): tr(%) = 3,23(100).

CI_{50}: 0,16 µM

Ejemplo 43

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

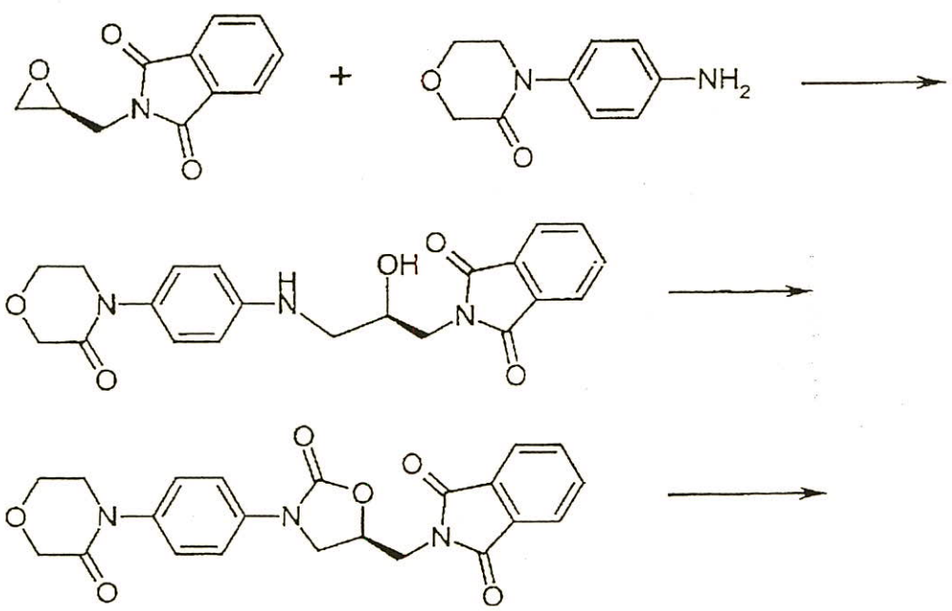
EM-LC: m/z(%) = 466 (M+H], 100);

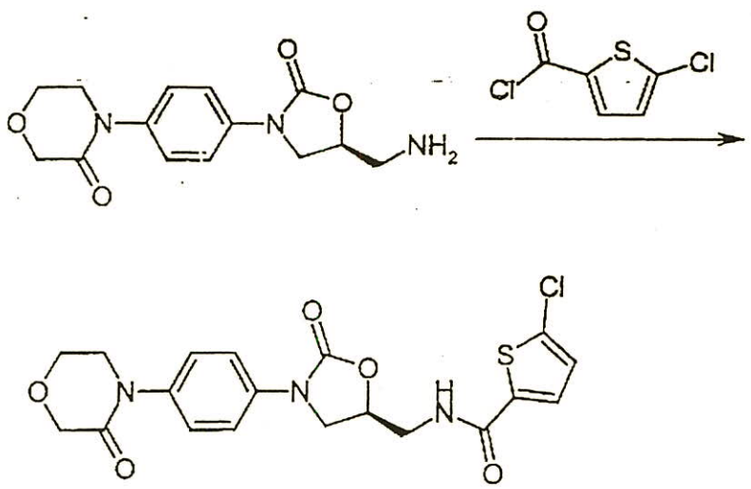
EM-LC(Método 5): tr(%) = 3,48(78).

CI_{50}: 0,014 µM

Ejemplo 43

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





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

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

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

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

HPLC(Método 3): tr(%) = 3,34(100).

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

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

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

HPLC(Método 4): tr(%) = 3,37(100).

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

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

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

P.f.: 232-233°C;

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

3,66 (m, 2H);

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

HPLC(Método 2): tr(%) = 3,60(100);

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

CI_{50}: 0,7 nM

De modo análogo se prepararon:

Ejemplo 45

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

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

HPLC(Método 3): tr(%) = 3,65(100).

CI_{50}: 4,2 nM

Ejemplo 46

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

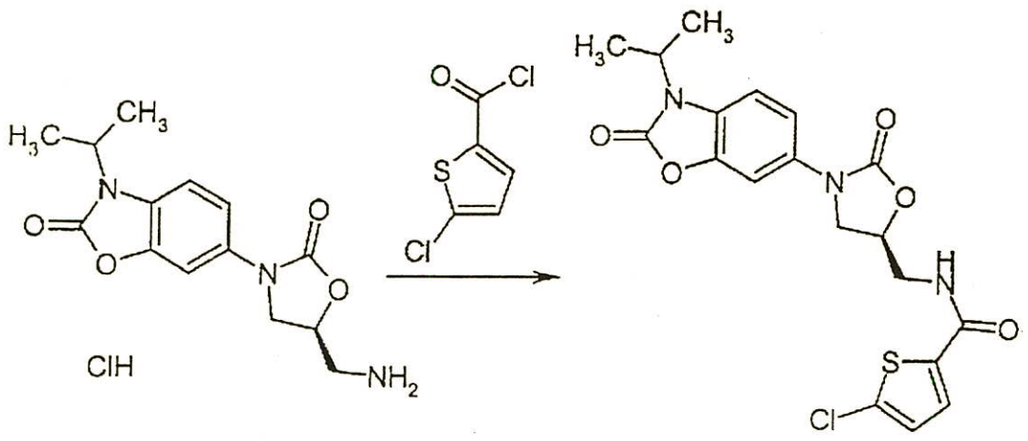
EM(ESI): m/z(%) = 480 ($[M+H]^+$, 100, patrón de Br);

HPLC(Método 3): tr(%) = 3,87(100).

CI_{50}: 0,3 nM

Ejemplo 47

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

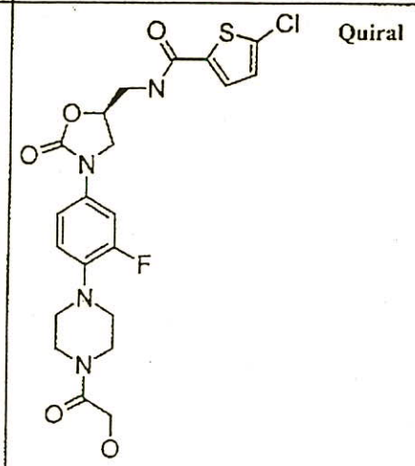
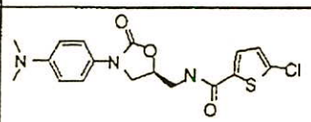
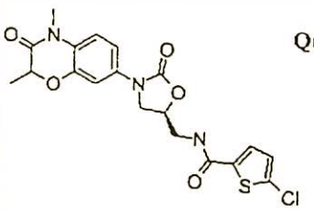
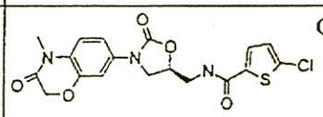
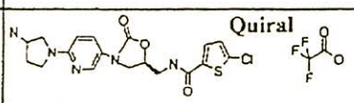
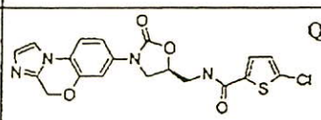


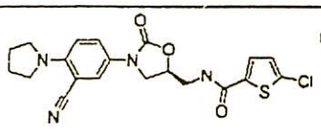
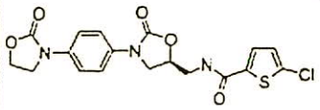
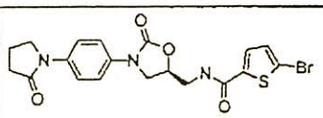
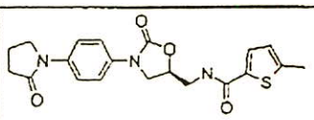
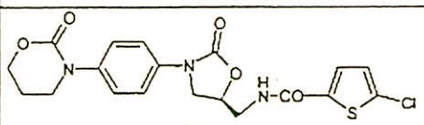
Se suspendieron 200 mg (0,61 mmol) de clorhidrato de 6-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-isopropil-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (EP 738726) en 5 ml de tetrahidrofurano y se mezclaron con 0,26 ml (1,83 mmol) de trietilamina y 132 mg (0,73 mmol) de cloruro del ácido 5-cloorotiofen-2-carboxílico.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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,78 min.

De modo análogo se prepararon los siguientes compuestos:

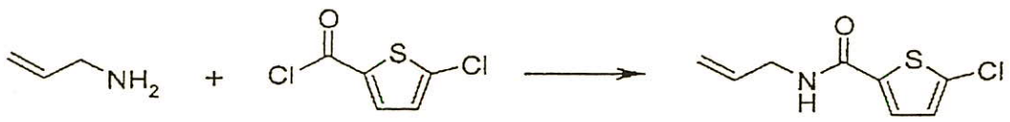
Ejemplo N°	Estructura	P.f. [°C]	CI_{50} [µM]
48	 Quiral	210	0,12
49	 Quiral	234	0,074
50	 Quiral	195	1,15
51	 Quiral	212	1,19
52	 Quiral	160	0,19
53	 Quiral	EM (ESI): m/z (%) = 431 ([M+H]$^+$, 100), Patrón de Cl	0,74

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

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

Ejemplo 20

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



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

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

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

HPLC(Método 1): tr(%) = 3,96(98,9).

Ejemplo 21

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



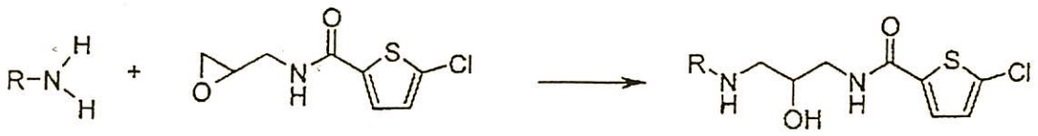
Una solución enfriada con hielo de 2,0 g (9,92 mmol) de N-alil-5-cloro-2-tiofencarboxamida en 10 ml de diclorometano se mezcló con ácido meta-cloroperbenzoico (3,83 g, aprox. al 60%). La mezcla se agitó durante la noche, calentándose a temperatura ambiente, y a continuación se lavó con solución de hidrogenosulfato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

Rendimiento: 837 mg (39% del teórico):

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

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

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



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

De modo análogo se prepararon:

Ejemplo 22

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

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

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

Ejemplo 23

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

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

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

Ejemplo 24

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

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

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

Ejemplo 25

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

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

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

Ejemplo 26

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

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

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

Ejemplo 58

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

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

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

HPLC(Método 1): tr(%) = 4,08(100).

Ejemplo 59

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

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

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

HPLC(Método 1): tr(%) = 4,06(100).

Ejemplo 60

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

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

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

HPLC(Método 1): tr(%) = 3,57(97).

Ejemplo 61

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

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

R_f(acetato de etilo): 0,25.

Ejemplo 62

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

Partiendo de anilina:

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

HPLC(Método 3): tr(%) = 3,79(100).

Ejemplo 63

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

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

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

HPLC(Método 3): tr(%) = 3,58(100).

Ejemplo 64

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

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

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

HPLC(Método 3): tr(%) = 3,77(100).

Ejemplo 65

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

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,31 min.

Ejemplo 66

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

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,55 min.

Ejemplo 67

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,40 min.

Ejemplo 68

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,39 min.

Ejemplo 69

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,43 min.

Ejemplo 70

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

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,43 min.

Ejemplo 71

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,51 min.

Ejemplo 72

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,43 min.

Ejemplo 73

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,49 min.

Ejemplo 74

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,02 min.

Ejemplo 75

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

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,48 min.

Ejemplo 76

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

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

HPLC(Método 5): tr = 1,74 min.

Ejemplo 77

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,30 min.

Ejemplo 78

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,50 min.

Ejemplo 79

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,26 min.

Ejemplo 80

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,37 min.

Ejemplo 81

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,86 min.

Ejemplo 82

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,10 min.

Ejemplo 83

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,49 min.

Ejemplo 84

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

tiofencarboxamida

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

HPLC(Método 4): tr = 3,39 min.

Ejemplo 85

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,84 min.

Ejemplo 86

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,32 min.

Ejemplo 87

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,32 min.

Ejemplo 88

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,46 min.

Ejemplo 89

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,45 min.

Ejemplo 90

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,44 min.

Ejemplo 91

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,48 min.

Ejemplo 91 a

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

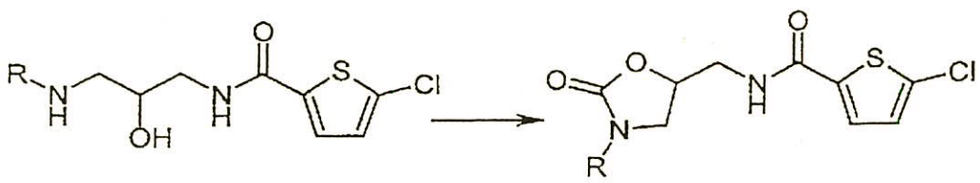
Partiendo de 4-(4-amino-bencil)-3-morfolinona (Surrey y col.; J. Amer. Chem. Soc.; 77; 1955; 633):

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

HPLC(Método 4): tr = 2,66 min.

Método general para la síntesis de derivados de 5-

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



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

De modo análogo se prepararon:

Ejemplo 27

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

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

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

Ejemplo 28

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

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

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

Ejemplo 29

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

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

HPLC(Método 4): tr = 4,12 min.

Ejemplo 30

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

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

HPLC(Método 4): tr = 4,17 min.

Ejemplo 92

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

Partiendo del Ejemplo 58:

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

HPLC(Método 1): tr(%) = 4,51 (98,5).

Ejemplo 93

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

Partiendo del Ejemplo 59:

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

HPLC(Método 1): tr(%) = 4,41 (100).

Ejemplo 94

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

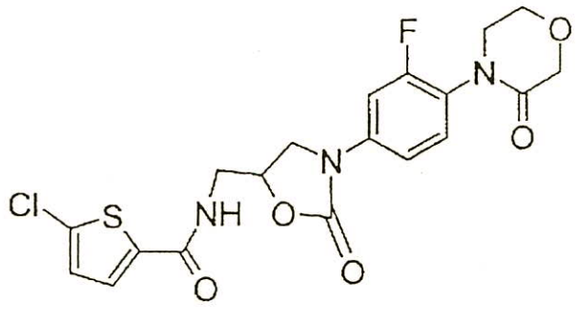
Partiendo del Ejemplo 60:

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

HPLC(Método 3): tr(%) = 3,97 (100).

Ejemplo 95

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



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

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

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

Ejemplo 96

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

Partiendo del Ejemplo 62:

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

HPLC(Método 3): tr(%) = 4,39 (100).

CI_{50}: 2 µM

Ejemplo 97

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

Partiendo del Ejemplo 63:

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

HPLC(Método 3): tr(%) = 3,89 (100).

CI_{50}: 1,4 µM

Ejemplo 98

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

Partiendo del Ejemplo 64:

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

HPLC(Método 3): tr(%) = 4,05 (100).

CI_{50}: 50 µM

Ejemplo 99

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,66 min.

Ejemplo 100

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,77 min.

Ejemplo 101

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

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

HPLC(Método 4): tr = 5,13 min.

Ejemplo 102

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,51 min.

Ejemplo 103

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,67 min.

Ejemplo 104

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,44 min.

Ejemplo 105

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,54 min.

Ejemplo 106

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

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

HPLC(Método 5): tr = 2,53 min.

Ejemplo 107

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

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

HPLC(Método 5): tr = 2,32 min.

Ejemplo 108

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

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

HPLC(Método 5): tr = 4,35 min.

Ejemplo 109

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,98 min.

Ejemplo 110

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

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

HPLC(Método 4): tr = 4,63 min.

Ejemplo 111

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,56 min.

Ejemplo 112

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,64 min.

Ejemplo 113

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,41 min.

Ejemplo 114

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,55 min.

Ejemplo 115

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

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,23 min.

Ejemplo 116

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,27 min.

Ejemplo 117

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,72 min.

Ejemplo 118

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,49 min.

Ejemplo 119

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,39 min.

Ejemplo 120

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,07 min.

Ejemplo 121

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,86 min.

Ejemplo 122

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,52 min.

Ejemplo 123

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

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

HPLC(Método 6): tr = 3,16 min.

Ejemplo 124

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,59 min.

Ejemplo 125

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,63 min.

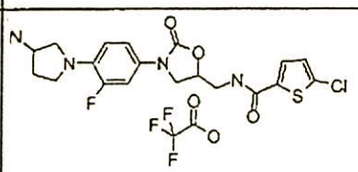
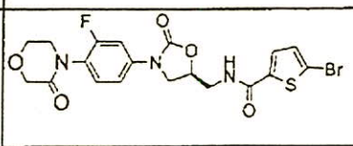
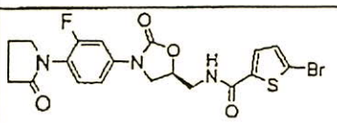
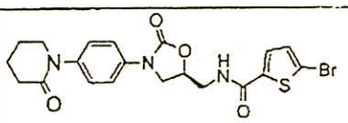
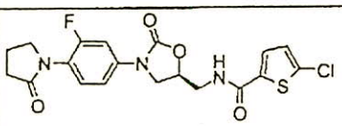
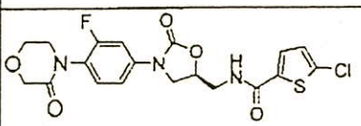
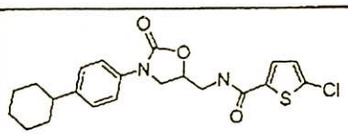
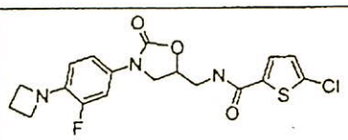
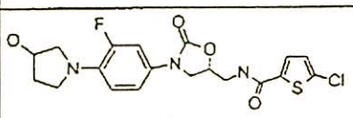
Ejemplo 125 a

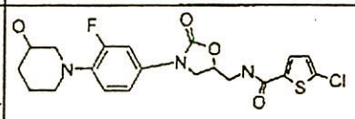
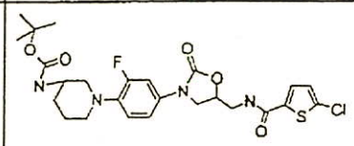
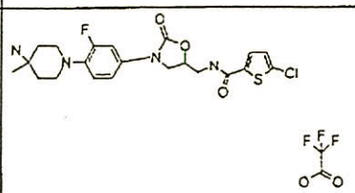
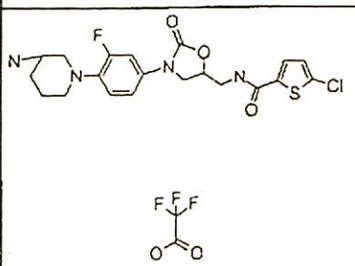
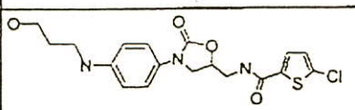
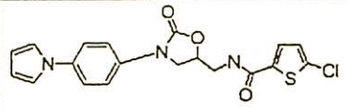
5-Cloro-N-[(2-oxo-3-{4-[3-oxo-4-morfolinil)metil]fenil}-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

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

HPLC(Método 4): tr = 3,25 min.

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

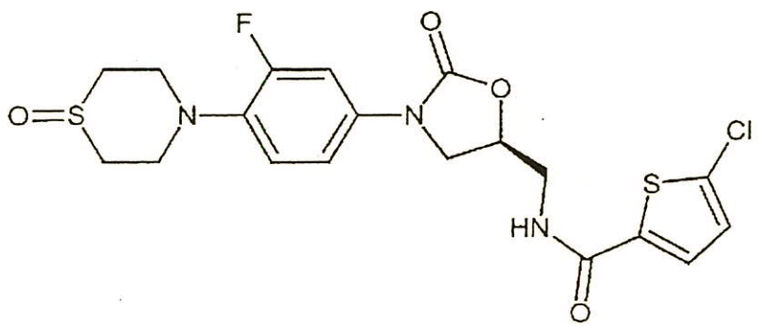
Ejemplo Nº	Estructura	P.f. [°C]	CI_{50} [µM]
126		229D	0,013
127		159	0,0007
128		198	0,002
129		196	0,001
130		206	0,0033
130a		194	
131		195	0,85
132		206	0,12
133		217	0,062

Ejemplo Nº	Estructura	P.f. [°C]	CI_{50} [µM]
134	 **a partir de 1-(4-amino-fenil)-** piperidin-3-ol (Tong,L.K.J. et al.; J.Amer.Chem.Soc 1960; 82,1988).	207	0,48
135		202	1,1
136		239	1,2
137		219	0,044
138		95	0,42
139		217	1,7

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

Ejemplo 14

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



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

cristales.

P.f.: 257°C;

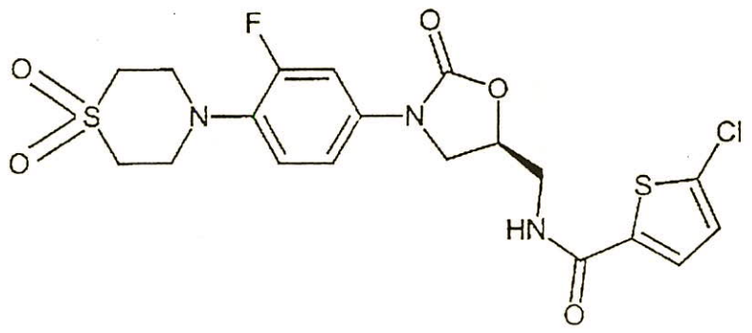
R_f(gel de sílice, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,54 (reactante = 0,46);

Valor CI_{50} = 1,1 µM;

EM(DCI) 489($M+NH_4$), patrón de Cl.

Ejemplo 15

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



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

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

P.f.: 238°C;

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

Valor CI_{50} = 210 µM;

EM(DCI) 505($M+NH_4$), patrón de Cl.

Ejemplo 16

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

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

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

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

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

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

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

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

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

De modo análogo se prepararon:

Ejemplo 31:

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,63 min.

Ejemplo 32:

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,61 min.

Ejemplo 33:

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,70 min.

Ejemplo 34:

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,82 min.

Ejemplo 35:

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

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,60 min.

Ejemplo 140

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,65 min.

Ejemplo 141

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,65 min.

Ejemplo 142

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,83 min.

Ejemplo 143

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,76 min.

Ejemplo 144

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,89 min.

Ejemplo 145

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,79 min.

Ejemplo 146

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,83 min.

Ejemplo 147

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,84 min.

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

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



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

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

Ejemplo 148

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

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

A partir del Ejemplo 92:

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

HPLC(Método 1): tr(%) = 3,68(98).

CI_{50}: 2,2 µM

Ejemplo 149

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

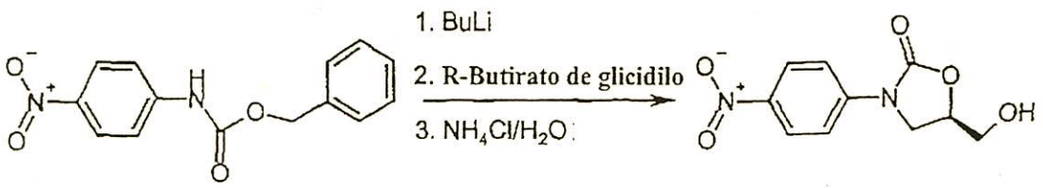
A partir del Ejemplo 93:

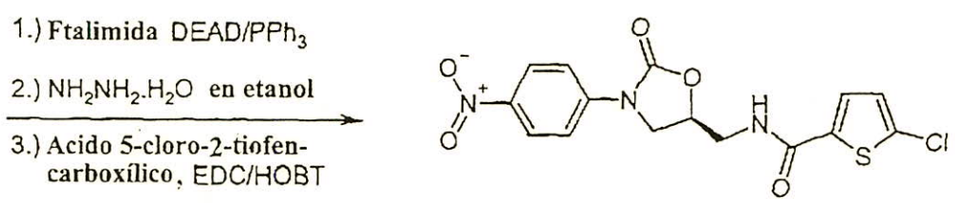
EM(ESI): m/z(%) = 352 (M+H, 25);

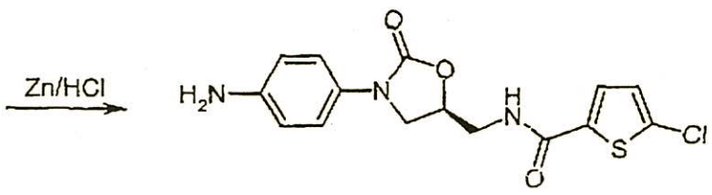
HPLC(Método 1): tr(%) = 3,50(100).

CI_{50}: 2 µM

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







Ejemplo 150

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

A partir del Ejemplo 152:

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

HPLC(Método 3): tr(%) = 3,56(97).

CI_{50}: 2 µM

Ejemplo 151

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

A partir del Ejemplo 60:

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

HPLC(Método 3): tr(%) = 2,99(100).

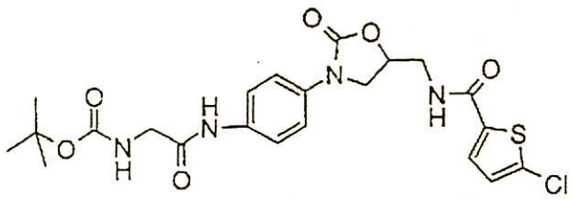
CI_{50}: 2 µM

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

Ejemplo 152

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

tiofencarboxamida



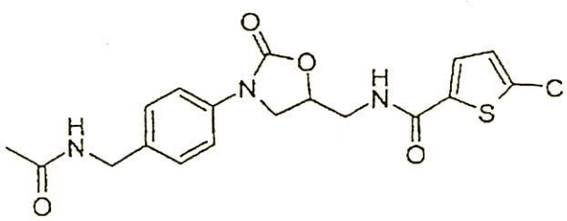
A una solución de 751 mg (4,3 mmol) de Boc-glicina, 870 mg (6,4 mmol) de HOBT (1-hidroxi-1H-benzotriazol x H_2O), 1790 mg (4,7 mmol) de HBTU [hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio] y 1,41 ml (12,9 mmol) de N-metilmorfolina en 15 ml de DMF/CH_2Cl_2 (1:1) se le añadieron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

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

HPLC(Método 3): tr(%) = 4,17(97).

Ejemplo 153

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



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

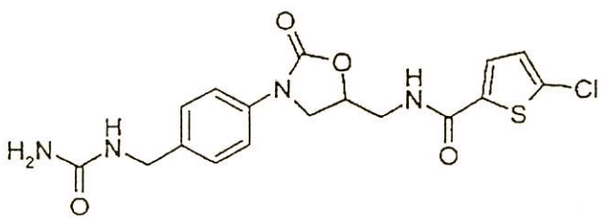
EM(ESI): m/z(%) = 408 (M+H, 18), 305 (85);

HPLC(Método 1): tr(%) = 3,78(97).

CI_{50}: 0,6 µM

Ejemplo 154

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



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

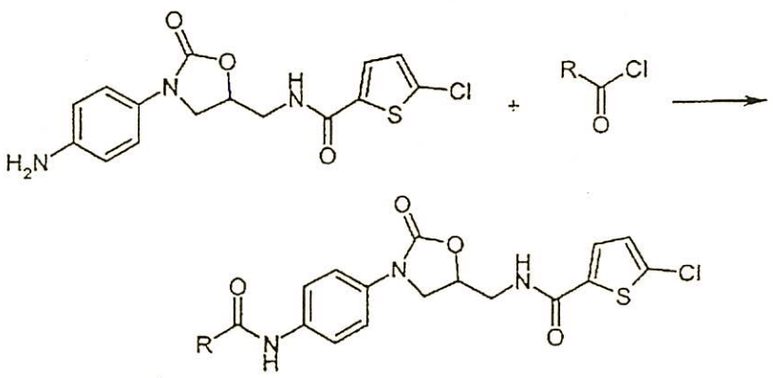
Se agitó durante la noche antes de añadir éter y se obtuvo el producto por filtración. Rendimiento: 21,1 mg (52% del teórico),

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

HPLC(Método 1): tr(%) = 3,67(83).

CI_{50}: 1,3 µM

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



Bajo atmósfera de argón se añade gota a gota al correspondiente cloruro de ácido una solución aprox. 0,1 molar de N-{[3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-cloro-2-tiofencarboxamida (del Ejemplo 149) (1,0 eq.) en diclorometano absoluto/piridina (19:1). La mezcla se agita durante la noche antes de añadirle aprox. 5 eq. de PS-Trisamine (Argonaut Technologies) y 2 ml de diclorometano absoluto. Tras 1 h de agitación suave se

filtra y el filtrado se concentra. Dado el caso se procede a una purificación de los productos por RP-HPLC preparativa.

De modo análogo se prepararon:

Ejemplo 155

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

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

EM-LC(Método 6): tr(%) = 3,25(100).

CI_{50}: 1,2 µM

Ejemplo 156

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

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

EM-LC(Método 6): tr(%) = 3,87(100).

CI_{50}: 1,3 µM

Ejemplo 157

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

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

EM-LC(Método 6): tr(%) = 3,39(100).

CI_{50}: 0,73 µM

Ejemplo 158

N-{4-[5-({[(5-(Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-

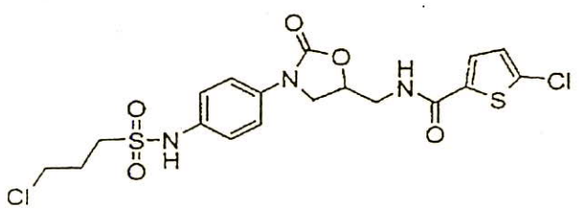
2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-3,5-dimetil-4-isoxazolcarboxamida

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

CI_{50}: 0,46 µM

Ejemplo 159

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



A una solución enfriada con hielo de 26,4 mg (0,15 mmol) de cloruro del ácido 3-cloro-1-propanosulfónico y 0,03 ml (0,2 mmol) de trietilamina en 3,5 ml de diclorometano absoluto se le añadieron 35 mg (0,1 mmol) de N-{[3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-cloro-2-tiofencarboxamida (del Ejemplo 149). Después de 30 min se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de añadirle 150 mg (aprox. 5,5 eq.) de PS-Trisamine (Argonaut Technologies) y 0,5 ml de diclorometano. La suspensión se agitó suavemente durante 2 h, se filtró (la resina se lavó después con diclorometano/metanol) y el filtrado se

concentró. El producto se purificó por RP-HPLC preparativa. Rendimiento: 19,6 mg (40% del teórico),

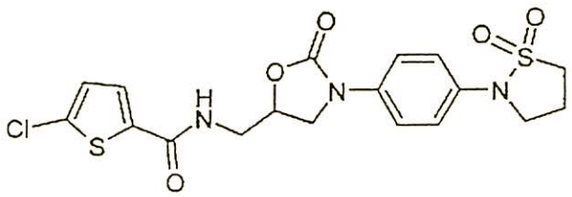
EM-LC: m/z(%) = 492 (M+H, 100);

EM-LC(Método 5): tr(%) = 3,82(91).

CI_{50}: 1,7 µM

Ejemplo 160

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



Se calentó una mezcla de 13,5 g (0,027 mmol) de 5-cloro-N-{[3-(4-{[(3-cloropropil)sulfonil]-amino}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida (del Ejemplo 159) y 7,6 mg (0,055 mmol) de carbonato potásico en 0,2 ml de DMF a 100°C durante dos horas. Tras enfriarse se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (gel de sílice, diclorometano/metanol, 95:5). Rendimiento: 1,8 mg (14,4% del teórico),

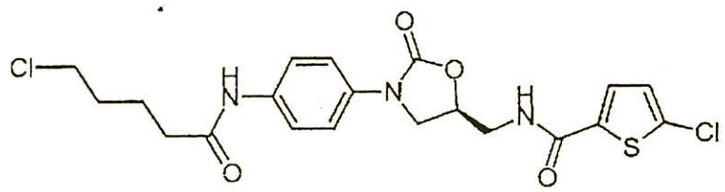
EM(ESI): m/z(%) = 456 (M+H, 15), 412 (100);

EM-LC(Método 4): tr(%) = 3,81(90).

CI_{50}: 0,14 µM

Ejemplo 161

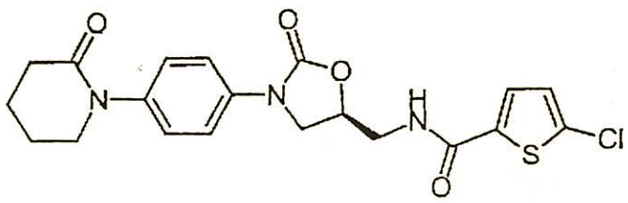
5-Cloro-N-[((5S)-3-{4-[4-(5-cloropentanoil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida



Se disolvieron 0,5 g (1,29 mmol) de N-{[(5S)-3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-cloro-2-tiofencarboxamida (del Ejemplo 149) en 27 ml de tetrahidrofurano y se mezclaron con 0,2 g (1,29 mmol) de cloruro del ácido 5-clorovaleriánico así como 0,395 ml (2,83 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y se cromatografió en gel de sílce con un gradiente de tolueno/acetato de etilo = 1:1 --> acetato de etilo. Se obtuvieron 315 mg (52% del teórico) de un sólido.

Ejemplo 162

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



Se añadieron en condiciones inertes a 5 ml de DMSO 30 mg de NaH al 60% en aceite de parafina y se calentaron durante 30 min a 75°C hasta la finalización del desprendimiento de gases. A continuación se añadió gota a gota una solución de 290 mg (0,617 mmol) de 5-cloro-N-[((5S)-3-{4-[(5-cloropentanoil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida (del Ejemplo 161) en 5 ml de cloruro de metileno y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se interrumpió la reacción y la mezcla se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica evaporada se cromatografió en una columna de RP-8 y se eluyó con acetonitrilo/agua. Se obtuvieron 20 mg (7,5% del teórico) del compuesto buscado.

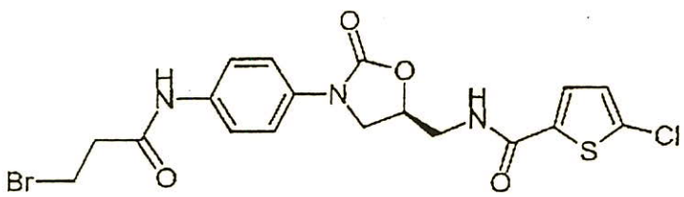
P.f.: 205°C;

RMN (300 MHz, d_6-DMSO): δ = 1,85 (m, 4H), 2,35 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,85 (m, 1H), 4,2 (t, 1H), 4,82 (m, 1H), 7,18 (d, 1H, tiofeno), 7,26 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 2,68 (d, 1H, tiofeno), 9,0 (t, 1H, CONH).

CI_{50}: 2,8 nM

Ejemplo 163

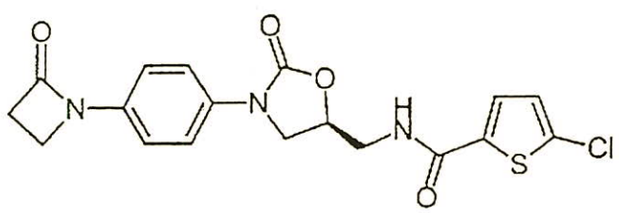
5-Cloro-N-[((5S)-3-{4-[(3-bromopropionil)amino]-fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida



Se obtuvo de modo análogo al del Ejemplo 149.

Ejemplo 164

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



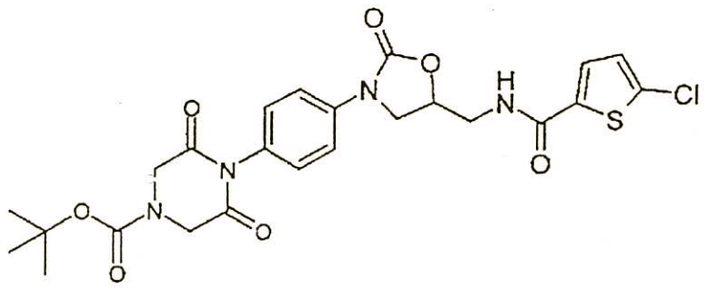
Se obtuvo de modo análogo por ciclación del compuesto de bromopropionilo de cadena abierta del Ejemplo 163 mediante NaH/DMSO.

EM(ESI): m/z(%) = 406 ($[M+H]^+$, 100), patrón de Cl

CI_{50}: 380 nM

Ejemplo 165

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



A una solución de 199 mg (0,85 mmol) de ácido Boc-iminodiacético, 300 mg (2,2 mmol) de HOBT, 0,66 ml (6 mmol) de N-metilmorfolina y 647 mg (1,7 mmol) de HBTU se le añadieron 300 mg (0,85 mmol) de N-{[3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-metil}-5-cloro-2-tiofencarboxamida en 6 ml de una mezcla de DMF y diclorometano (1:1). La mezcla se agitó durante la noche antes de diluir con diclorometano con agua y lavar después con solución saturada de cloruro amónico, solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 98:2). Rendimiento: 134 mg (29% del teórico);

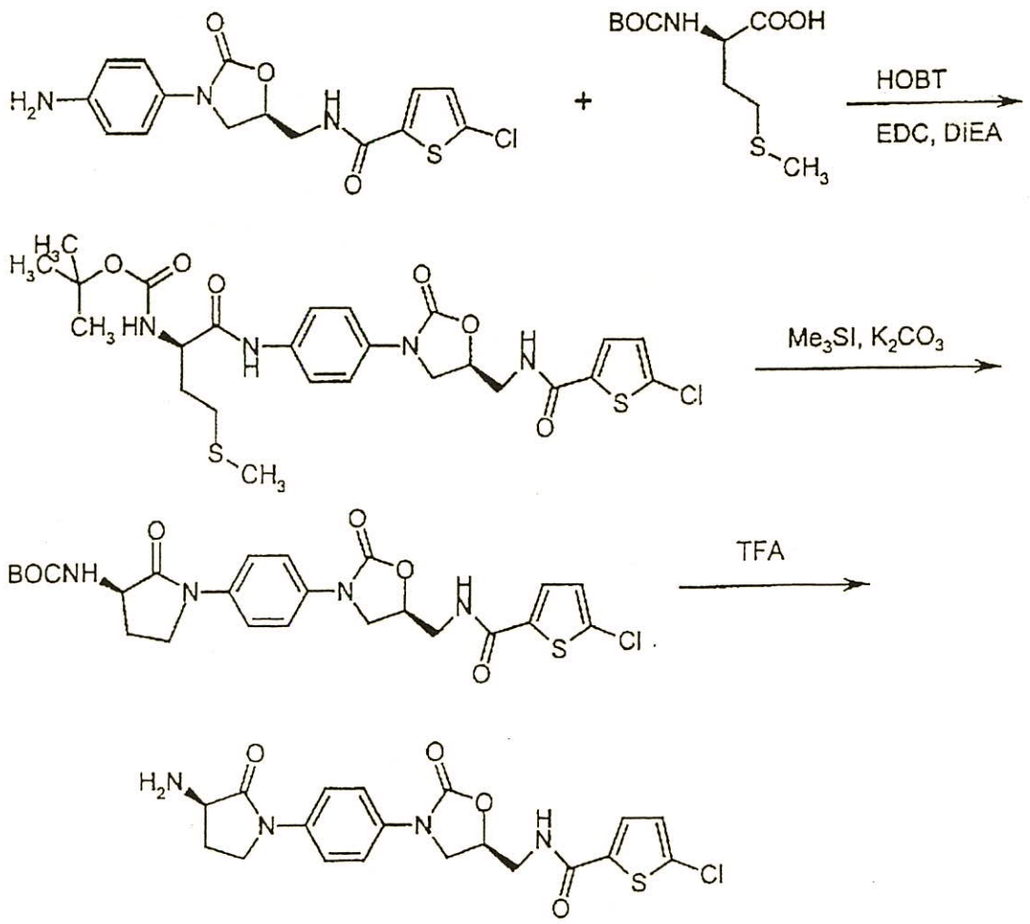
EM(ESI): m/z(%) = 571 (M+Na, 82), 493 (100);

HPLC(Método 3): tr(%) = 4,39(90).

CI_{50}: 2 µM

Ejemplo 166

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



N2-(terc-Butoxicarbonil)-N1-{4-[(5S)-5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

il)]fenil}-D-metioninamida

Se disolvieron en 35 ml de DMF 429 mg (1,72 mmol) de N-BOC-D-metionina, 605 mg (1,72 mmol) de N-{[(5S)-3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-cloro-2-tiofencarboxamida y 527 mg (3,44 mmol) de HOBT-hidrato, se mezclaron con 660 mg (3,441 mmol) de clorhidrato de EDCI y a continuación gota a gota con 689 mg (5,334 mmol) de N-etil-diisopropilamina. Se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La suspensión obtenida se filtró con succión y el residuo se lavó con DMF. Los filtrados reunidos se mezclaron con un poco de gel de sílice, se evaporaron a vacío y se cromatografiaron en gel de sílice con un gradiente de tolueno --> T10AE7. Se obtuvieron 170 mg (17% del teórico) del compuesto buscado con un punto de fusión de 183°C.

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

RMN-^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO): δ = 1,4 (s, 1H, BOC), 1,88-1,95 (m, 2H), 2,08 (s, 3H, SMe), 2,4-2,5 (m, 2H, parcialmente oculto por el DMSO), 3,6 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,8 (m, 1H), 7,2 (1H, tiofeno), 7,42 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,6 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,7 (d, 1H, tiofeno), 8,95 (t, 1H, $CH_2N\underline{H}CO$), 9,93 (sa, 1H, NH).

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

il]fenil}-2-oxo-3-pirrolidinilcarbamato de terc-butilo

Se disolvieron en 2 ml de DMSO 170 mg (0,292 mmol) de N2-(terc-butoxicarbonil)-N1-{4-[(5S)-5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-D-metioninamida y se mezclaron con 178,5 mg (0,875 mmol) de yoduro de trimetilsulfonio así como 60,4 mg (0,437 mmol) de carbonato potásico y se agitó durante 3,5 horas a 80°C. A continuación se evaporó a alto vacío y el residuo se lavó con etanol. Quedaron 99 mg del compuesto buscado.

RMN-^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO): δ = 1,4 (s, 1H, BOC), 1,88-2,05 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 1H), 3,7-3,8 (m, 2H), 3,8-3,9 (m, 1H), 4,1-4,25 (m, 1H), 4,25-4,45 (m, 1H), 4,75-4,95 (m, 1H), 7,15 (1H, tiofeno), 7,25 (d, 1H), 7,52 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,65 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,65 (d, 1H, tiofeno), 9,0 (s ancho, 1H).

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

Se suspendieron en 4 ml de cloruro de metileno 97 mg (0,181 mmol) de (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-2-oxo-3-pirrolidinilcarbamato de terc-butilo, se añadieron 1,5 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se

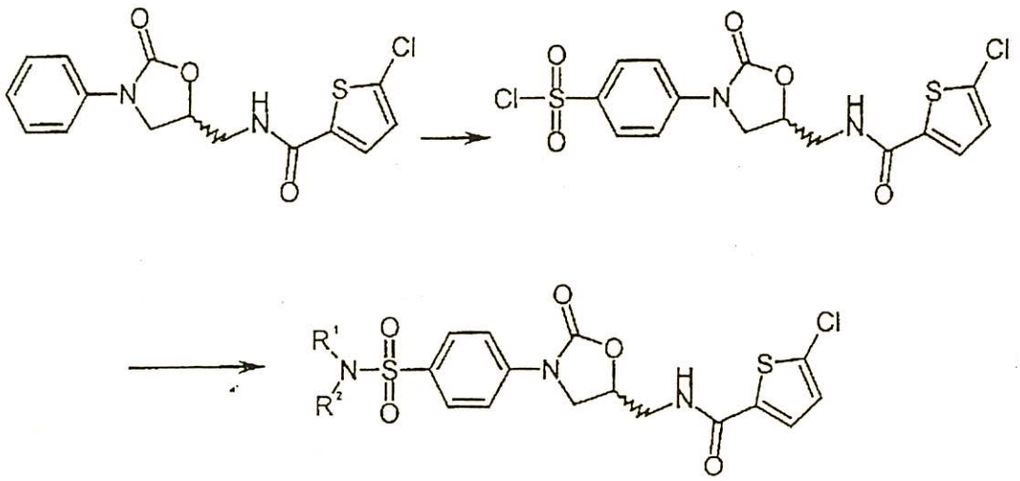
evaporó a vacío y se purificó por RP-HPLC (gradiente de acetonitrilo/agua/0,1% de TFA). Tras evaporar las fracciones correspondientes se obtuvieron 29 mg (37% del teórico) del compuesto buscado con un punto de fusión de 241°C (desc.).

R_f(SiO_2, EtOH/TEA = 17:1): 0,19.

RMN-^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO): δ = 1,92-2,2 (m, 1H), 2,4-2,55 (m, 1H, parcialmente oculto por el pico del DMSO), 3,55-3,65 (m, 2H), 3,75-3,95 (m, 3H), 4,1-4,3 (m, 2H), 4,75-4,9 (m, 1H), 7,2 (1H, tiofeno), 7,58 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,7 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,68 (d, 1H, tiofeno), 8,4 (s ancho, 3H, NH3), 8,9 (t, 1H, NHCO).

Los siguientes Ejemplos 167 a 170 se refieren a la introducción de grupos sulfonamida en oxazolidinonas substituidas con fenilo:

Método general para la síntesis de sulfonamidas substituidas a partir de 5-cloro-N[(2-oxo-3-fenil-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida



Se añade a ácido clorosulfónico (12 eq.) bajo argón a 5°C 5-cloro-N-[(2-oxo-3-fenil-1,3-oxazolidin-5-il)-metil]-2-tiofencarboxamida (del Ejemplo 96). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se vierte sobre agua con hielo. El precipitado que se forma se filtra, se lava con agua y se seca.

A continuación se disuelve en tetrahidrofurano (0,1 mol/l) bajo argón a temperatura ambiente y se mezcla con la correspondiente amina (3 eq.), trietilamina (1,1 eq.) y dimetilamino piridina (0,1 eq.). La mezcla de reacción se agita 1-2 h y seguidamente se concentra a vacío. El producto deseado se purifica por cromatografía de

resolución rápida (mezclas diclorometano-metanol).

De modo análogo se prepararon:

Ejemplo 167

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

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

HPLC(Método 3): tr(%) = 4,34(100).

CI_{50}: 0,5 µM

Ejemplo 168

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

EM(ESI): m/z(%) = 499 ($[M+H]^+$, 100), patrón de Cl;

HPLC(Método 2): tr(%) = 3,3(100).

Ejemplo 169

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

EM(ESI): m/z(%) = 484($[M+H]^+$, 100), patrón de Cl;

HPLC(Método 2): tr(%) = 4,4(100).

Ejemplo 170

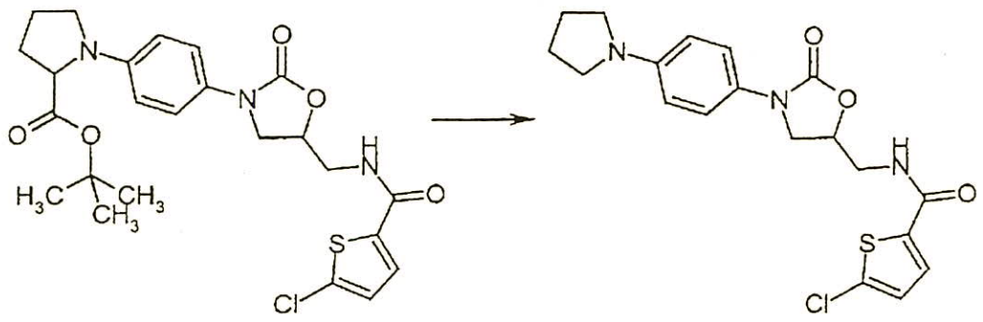
5-Cloro-N-[(3-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)sulfonil]-fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 500 ($[M+H]^+$, 100), patrón de Cl;

HPLC(Método 3): tr(%) = 3,9(100).

Ejemplo 171

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



Se disolvieron en 6 ml de diclorometano y 9 ml de ácido trifluoroacético 780 mg (1,54 mmol) de 1-{4-[5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}prolinato de terc-butilo y la mezcla se agitó durante dos días a 40°C. Entonces se concentró la mezcla de reacción y se agitó con éter y solución 2N de sosa caústica. La fase acuosa se concentró y se agitó con éter y ácido clorhídrico 2 N. La fase orgánica de esta extracción se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto bruto se cromatografió en gel de sílice (CH_2Cl_2/EtOH/sol. ac. conc. de NH_3 = 100/1/0,1 a 20/1/0,1).

Se obtuvieron 280 mg (40% del teórico) del producto.

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

HPLC(Método 4): tr = 3,81 min.

Parámetros de HPLC y parámetros de EM-LC de los datos de HPLC y EM-LC indicados en los ejemplos precedentes (la unidad del tiempo de retención (tr) es el minuto):

[1] Columna: Kromasil C-18, Temperatura L-R: 30°C, Flujo = 0,75 $mlmin^{-1}$, Eluyente: A = $HClO_4$ 0,01 M, B = CH_3CN, Gradiente: -> 0,5 min 98%A -> 4,5 min 10%A -> 6,5 min 10%A

[2] Columna: Kromasil C-18 60*2, Temperatura L-R: 30°C, Flujo = 0,75 $mlmin^{-1}$, Eluyente: A = H_3PO_4 0,01 M, B = CH_3CN, Gradiente: -> 0,5 min 90%A -> 4,5 min 10%A -> 6,5 min 10%A

[3] Columna: Kromasil C-18 60*2, Temperatura L-R: 30°C, Flujo = 0,75 $mlmin^{-1}$, Eluyente: A = $HClO_4$ 0,005 M, B = CH_3CN, Gradiente: -> 0,5 min 98%A -> 4,5 min 10%A -> 6,5 min 10%A

[4] Columna: Symmetry C-18 2,1x150 mm, Estufa de columna: 50°C, Flujo = 0,6 $mlmin^{-1}$, Eluyente: A = 0,6 g de HCl al 30%/l de agua, B = CH_3CN, Gradiente: 0,0 min 90%A -> 4,0 min 10%A -> 9 min 10%A

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

Columna Symmetry C-18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm, Temperatura: 40°C, Flujo = 0,5 $mlmin^{-1}$, Eluyente A = CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico, Eluyente B = agua + 0,1% de ácido fórmico, Gradiente: 0,0 min 10%A -> 4 min 90%A -> 6 min 90%A

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

Columna Symmetry C-18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm, Temperatura: 40°C, Flujo = 0,5 $mlmin^{-1}$, Eluyente A = CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico, Eluyente B = agua + 0,1% de ácido fórmico, Gradiente: 0,0 min 10%A -> 4 min 90%A -> 6 min 90%A

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

Columna Symmetry C-18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm, Temperatura: 40°C, Flujo = 0,5 $mlmin^{-1}$, Eluyente A = CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico, Eluyente B = agua + 0,1% de ácido fórmico, Gradiente: 0,0 min 5%A -> 1 min 5%A -> 5 min 90%A -> 6 min 90%A

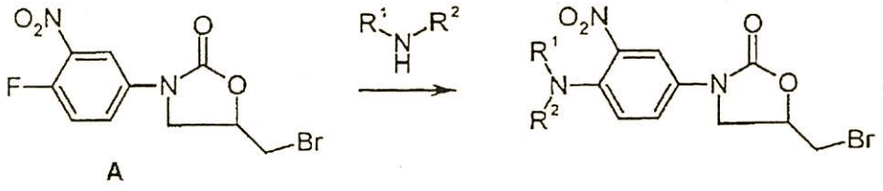
Método general para la síntesis de oxazolidinonas de fórmula general B por sintesis soportada en fase sólida

Las reacciones con distintos productos fijados a resinas tienen lugar en una serie de distintos recipientes de reacción.

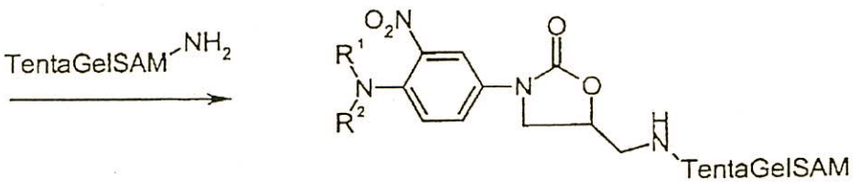
Se disuelven en DMSO (70 ml) 5-(bromoetil)-3-(4-fluoro-3-nitrofenil)1,3-oxazolidin-2-ona **A** (sintetizada a partir de epibromhidrina y 4-fluoro-3-nitrofenilisocianato con $LiBr/Bu_3PO$ en xileno análogamente a como en el documento US 4128654, Ej. 2) (1,20 g, 3,75 mmol) y etildiisopropilamina (DIEA, 1,91 ml, 4,13 mmol), se mezclan con una amina secundaria (1,1 eq., componente amina 1) y se dejan reaccionar durante 5 h a 55°C. A esta

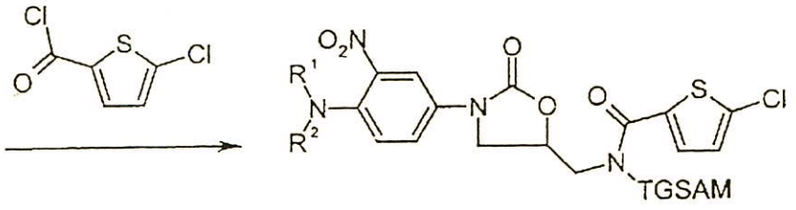
solución se le añade resina TentaGel SAM (5,00 g, 0,25 mmol/g) y reacciona durante 48 h a 75°C. La resina se filtra, se lava repetidamente con metanol (MeOH), dimetilformamida (DMF), MeOH, diclorometano (DCM) y dietiléter y se seca. La resina (5,00 g) se suspende en diclorometano (80 ml), se mezcla con DIEA (10 eq.) y cloruro del ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico [preparado por reacción de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (5 eq.) y 1-cloro-1-dimetilamino-2-metilpropeno (5 eq.) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente durante 15 minutos] y se deja reaccionar a temperatura ambiente. La resina obtenida se filtra y se lava repetidamente con MeOH, DCM y dietiléter y se seca. A continuación la resina se suspende en DMF/agua (9:2 v/v, 80 ml), se mezcla con $SnCl_2*2H_2O$ (5 eq.) y se deja reacionar durante 18 h a temperatura ambiente durante 5 h. La resina nuevamente se lava repetidamente con MeOH, DMF, agua, MeOH, DCM y dietiléter y se seca. Esta resina se suspende en DCM, se mezcla con DIEA (10 eq.) y a 0°C con un cloruro de ácido (5 eq. de derivado de ácido 1) y se deja reaccionar durante la noche a temperatura ambiente. Los ácidos carboxílicos se transforman en los correspondientes cloruros de ácido antes de la reacción por reacción con 1-dimetilamino-1-cloro-2-metilpropeno (1 eq. referido al áido carboxílico) en DCM a temperatura ambiente durante 15 min. La resina se

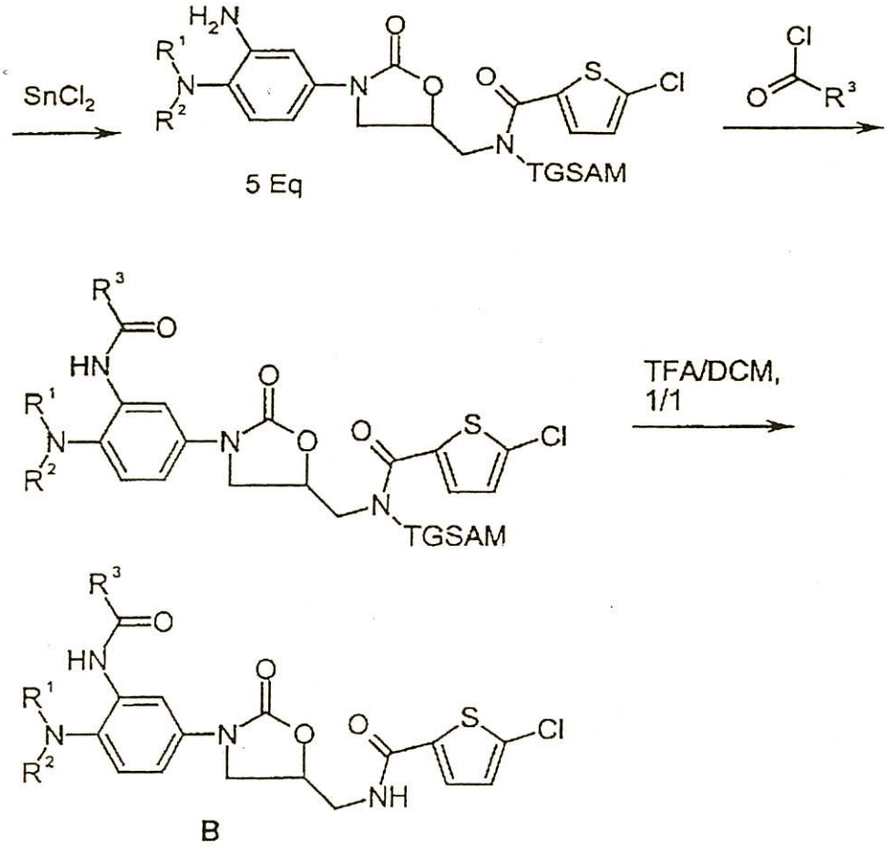
lava repetidamente con DMF, agua, DMF, MeOH, DCM y dietiléter y se seca. En el caso de utilizarse como derivado de ácido 1 aminoácidos protegidos con Fmoc, el grupo protector Fmoc se elimina en el último paso de reacción por reacción con piperidina/DMF (1/4, v/v) a temperatura ambiente durante 15 minutos y la resina se lava con DMF, MeOH, DCM y dietiléter y se seca. Los productos se separan a continuación de la fase sólida con ácido trifluoroacético (TFA)/DCM (1/1, v/v), la resina se separa por filtración y las soluciones de reacción se evaporan. Los productos brutos se filtran a través de gel de sílice (DCM/MeOH), 9:1) y se evaporan obteniéndose una serie de productos **B**.



A



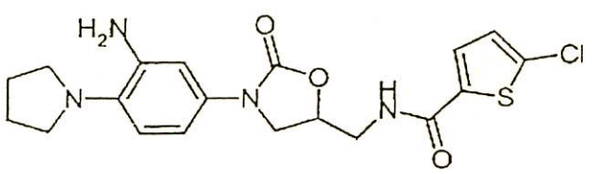




Compuestos preparados por síntesis soportada en fase sólida:

<u>Ejemplo 172</u>

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



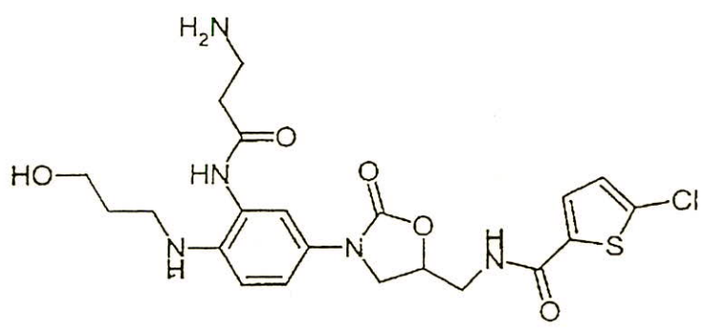
Análogamente a la descripción operativa general para

la preparación de los derivados **B** se hicieron reaccionar 5 g (1,25 mmol) de resina TentaGel SAM con pirrolidina como derivado amina 1. La anilina obtenida tras la reducción con $SnCl_2*2H_2O$ se separó de la fase sólida sin paso posterior de acilación y se evaporó. El producto bruto se repartió entre acetato de etilo y solución de $NaHCO_3$, se eliminaron las sales de la fase orgánica con NaCl, se decantó y se evaporó a sequedad. Este producto bruto se purificó por cromatografía de resolución rápida a vacío en gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo, 3:1-1:2).

RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,95-2,08, a, 4H; 3,15-3,30, a, 4H; 3,65-3,81, m, 2H; 3,89, ddd, 1H; 4,05, dd, 1H; 4,81, dddd, 1H; 6,46, dd, 1H; 6,72, dd, 1H; 6,90, dd, 1H; 6,99, dd, 1H; 7,03, dd, 1H; 7,29, d, 1H.

Ejemplo 173

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

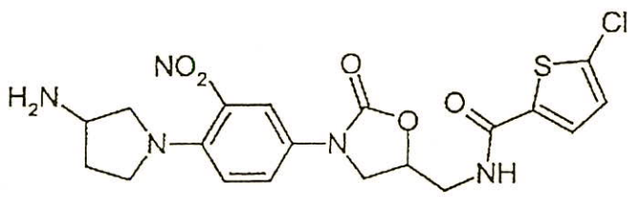


Análogamente a la descripción operativa general para la preparación de los derivados **B** se hicieron reaccionar 5 g (1,25 mmol) de resina TentaGel SAM con azetidina como derivado amina 1 y Fmoc-β-alanina como derivado de ácido 1. El producto bruto obtenido tras la separación se agitó durante 48 h en metanol a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. Este producto bruto se purificó por HPLC en fase inversa con un gradiente de agua/TFA/acetonitrilo.

RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD): 2,31, tt, 2H; 3,36, t, 2H; 3,54, t, 2H; 3,62, t, 2H; 3,72, dd, 1H; 3,79, dd, 1H; 4,01, dd, 1H; 4,29, dd, 2H; 4,43, t, 2H; 4,85-4,95, m, 1H; 7,01, d, 1H; 4,48-7,55, m, 2H; 7,61, d, 1H; 7,84, d, 1H.

Ejemplo 174

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



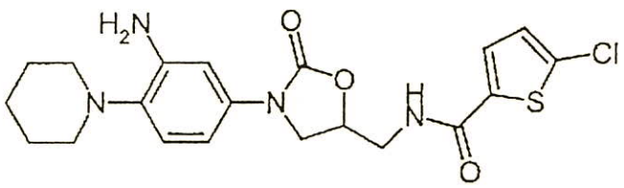
Análogamente a la descripción operativa general para la preparación de los derivados **B** se hicieron reaccionar 130 mg (32,5 µmol) de resina TentaGel SAM con 3-pirrolidinilcarbamato de terc-butilo como derivado amina

1. El derivado de nitrobenceno obtenido tras la acilación con ácido 5-clorotiofencarboxílico se separó de la fase sólida y se concentró. Este producto bruto se purificó por HPLC en fase inversa con un gradiente de agua/TFA/acetonitrilo.

RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OH): 2,07-2,17, m, 1H; 2,39-2,49, m, 1H; 3,21-3,40, m, 2H; 3,45, dd, 1H; 3,50-3,60, m, 1H; 3,67, dd, 1H; 3,76, dd, 1H; 3,88-4,00, m, 2H; 4,14-4,21, t, 1H; 4,85-4,95, m, 1H; 7,01, d, 1H; 7,11, d, 1H; 7,52, d, 1H; 7,66, dd, 1H; 7,93, d, 1H.

Ejemplo 175

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



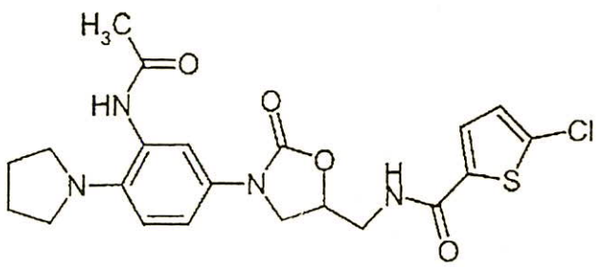
Análogamente a la descripción operativa general para la preparación de los derivados **B** se hicieron reaccionar 130 mg (32,5 µmol) de resina TentaGel SAM con piperidina como derivado amina 1. La anilina obtenida tras la reducción se separó de la fase sólida sin paso posterior de acilación y se evaporó. Este producto bruto se purificó por HPLC en fase inversa con un gradiente de

agua/TFA/acetonitrilo.

RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OH): 1,65-1,75, m, 2H; 1,84-1,95, m, 4H; 3,20-3,28, m, 4H; 3,68, dd, 1H; 3,73, dd, 1H; 3,90, dd, 1H; 4,17, dd, 1H; 4,80-4,90, m, 1H; 7,00, d, 1H; 7,05, dd, 1H; 7,30-7,38, m, 2H; 7,50, d, 1H.

Ejemplo 176

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

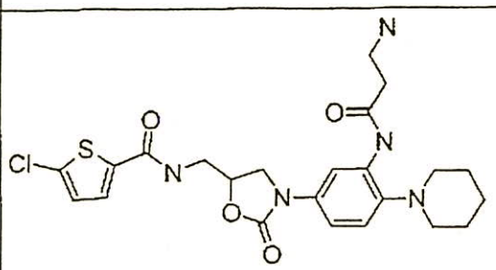
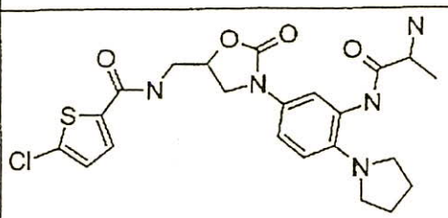
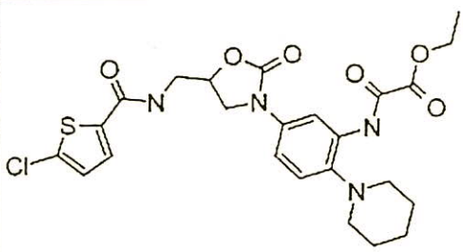
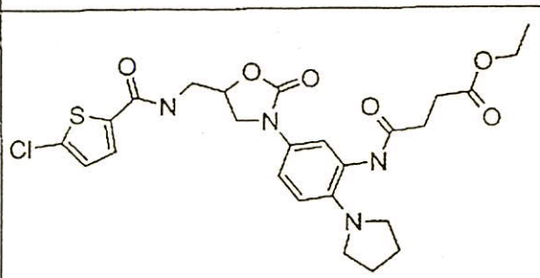
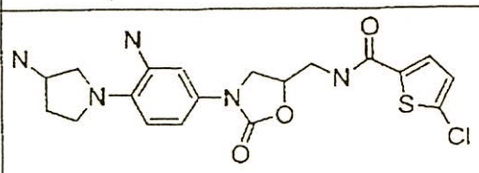


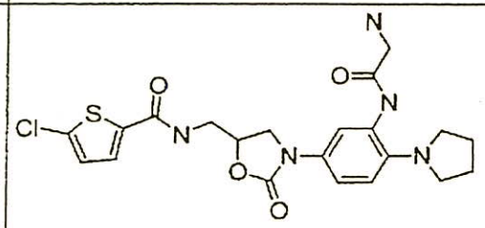
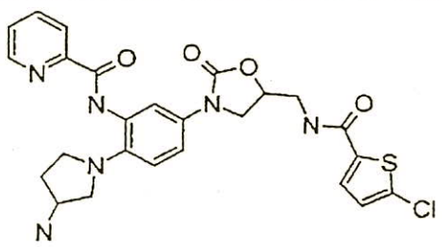
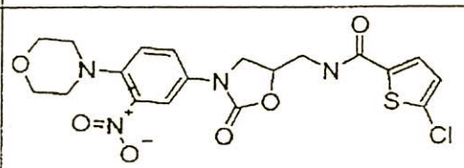
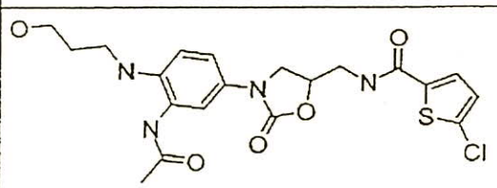
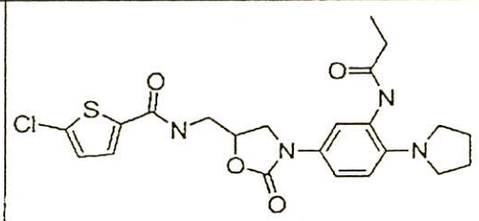
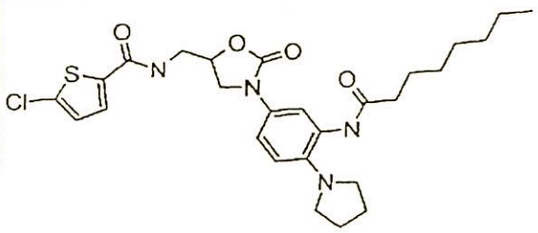
Análogamente a la descripción operativa general para la preparación de los derivados **B** se hicieron reaccionar 130 mg (32,5 µmol) de resina TentaGel SAM con pirrolidina como derivado amina 1 y cloruro de acetilo como derivado de ácido 1. El producto bruto se repartió entre acetato de etilo y solución de $NaHCO_3$, la fase orgánica se desalinizó con NaCl, se decantó y se evaporó a sequedad. Este producto bruto se purificó por cromatografía de resolución rápida a vacío en gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo, 1:1-0:1).

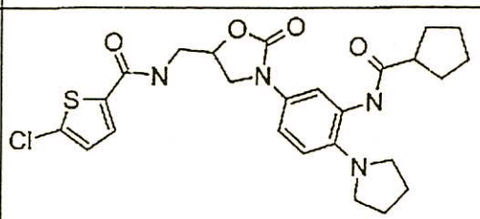
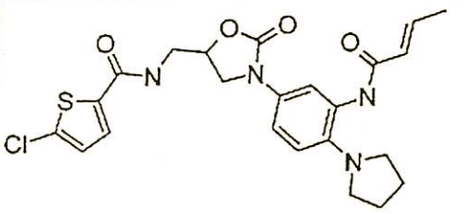
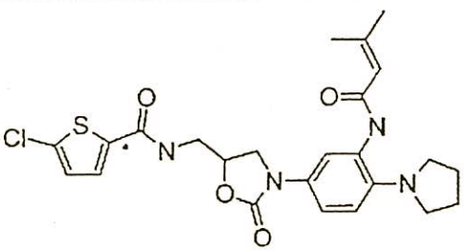
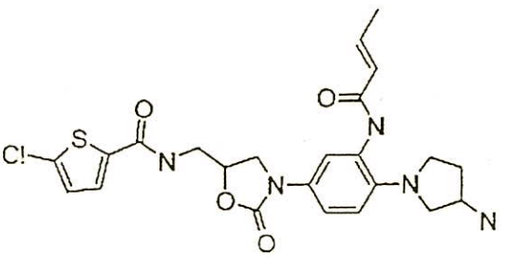
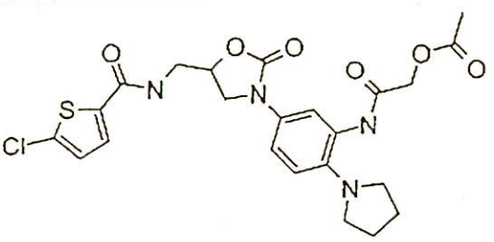
RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OH): 1,93-2,03, a, 4H; 2,16, s,

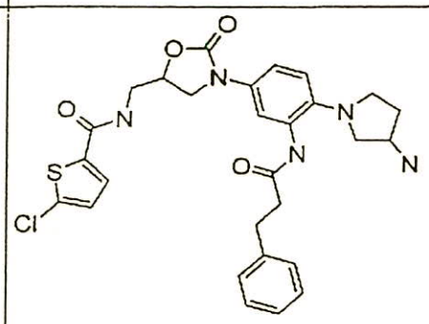
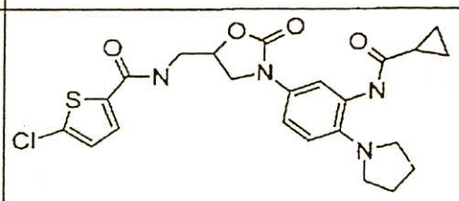
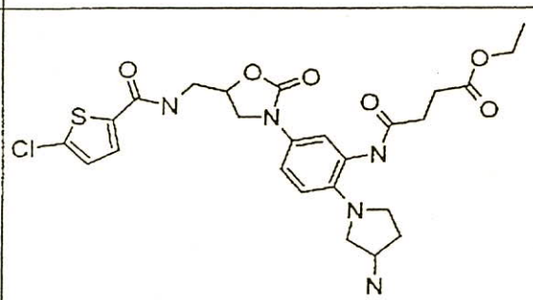
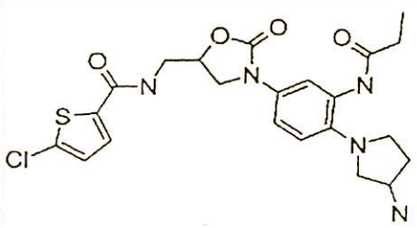
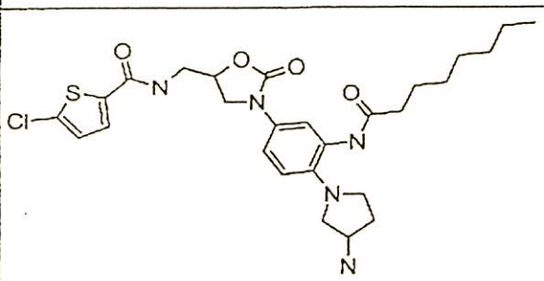
3H; 3,20-3,30, a, 4H; 3,70, d, 2H; 3,86, dd, 1H; 4,10, dd, 1H; 4,14, dd, 1H; 4,80-4,90, m, 1H; 7,00, d, 1H; 7,07, d, 1H; 7,31, dd, 1H; 7,51, d, 1H; 7,60, d, 1H.

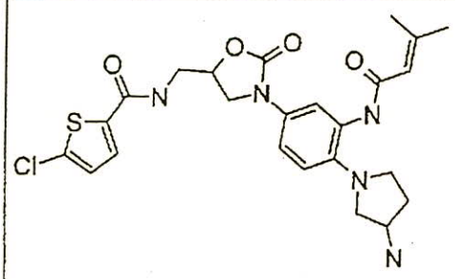
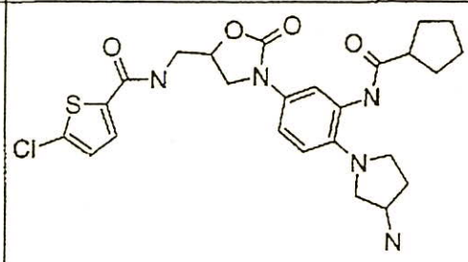
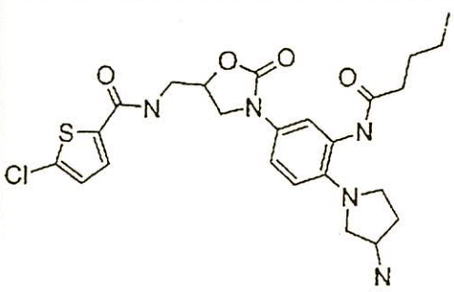
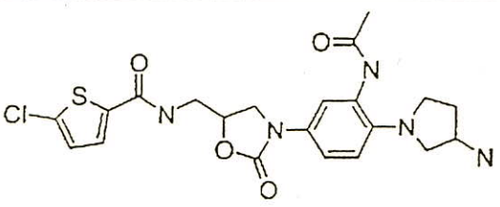
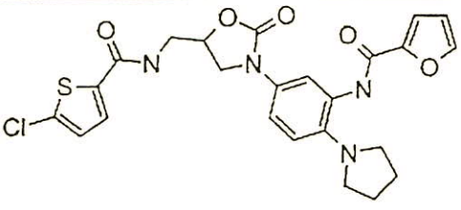
Análogamente a la descripción operativa general se obtuvieron los siguientes compuestos:

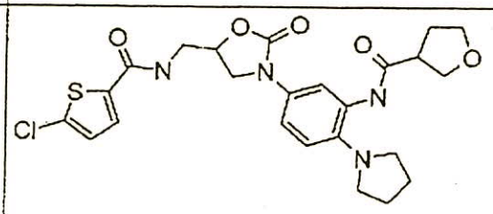
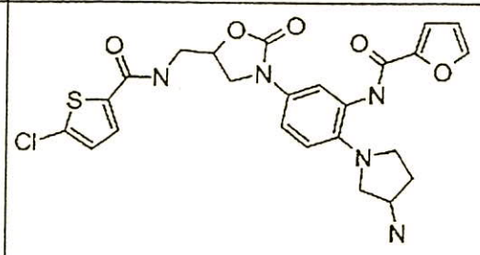
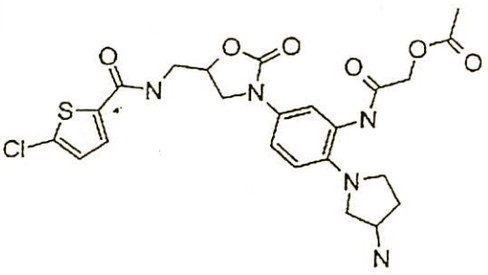
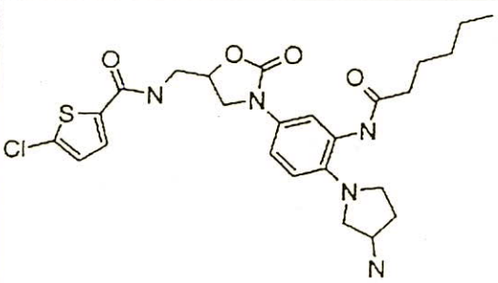
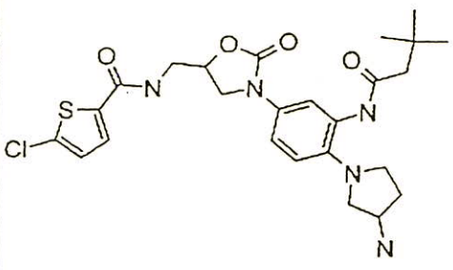
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
177		2,62	79,7
178		2,49	33,7
179		4,63	46,7
180		3,37	44,8
181		2,16	83

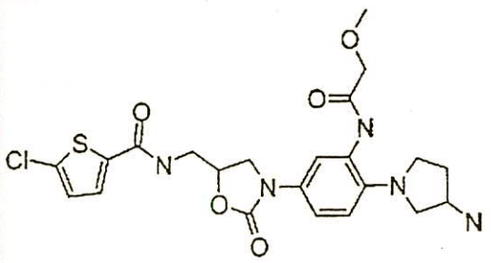
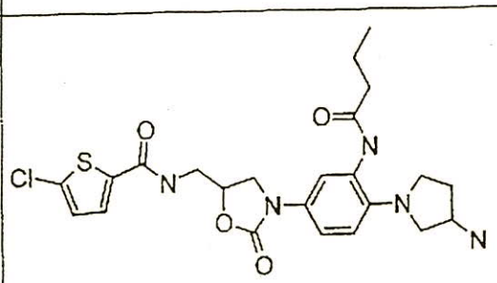
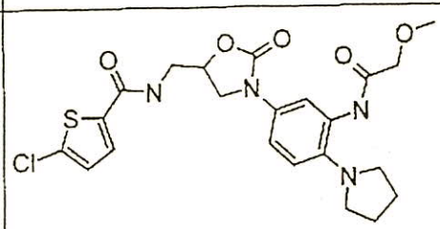
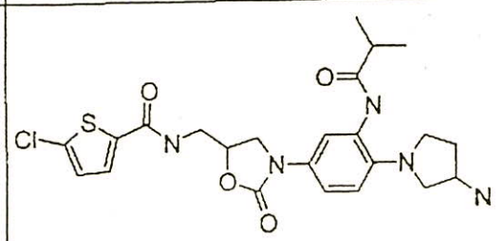
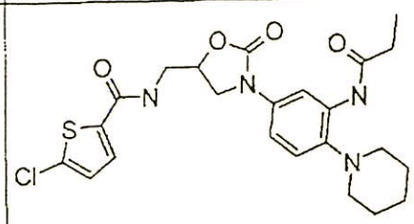
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
182		2,31	93,3
183		2,7	100
184		3,91	51
185		2,72	75,2
186		3,17	46
187		4,61	50,2

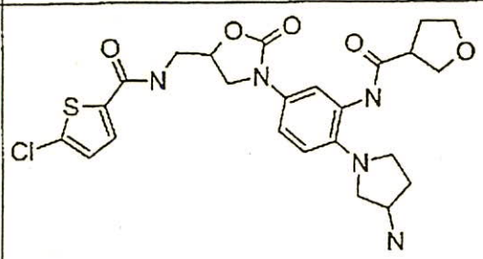
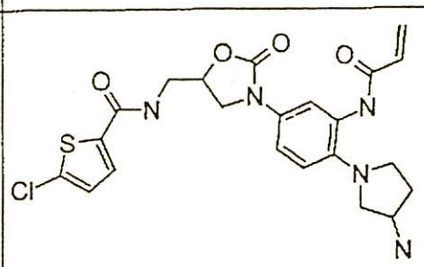
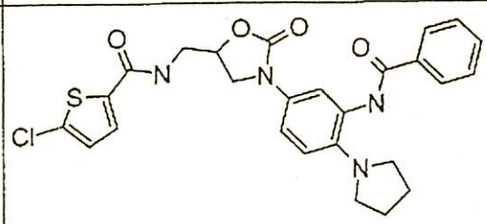
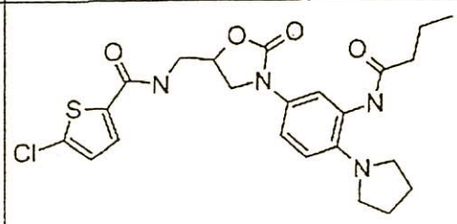
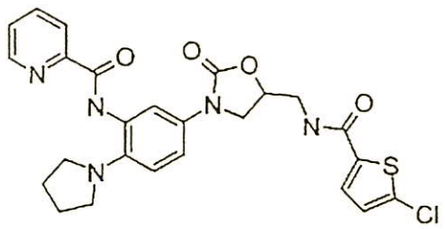
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
188		3,89	56,6
189		3,37	52,9
190		3,6	63,9
191		2,52	70,1
192		3,52	46,6

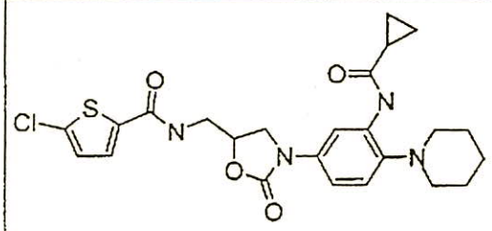
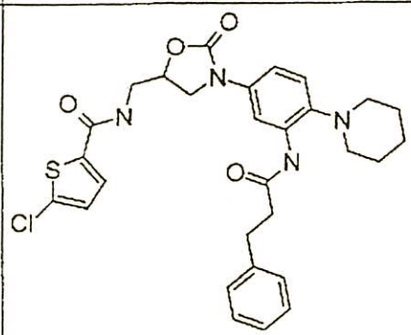
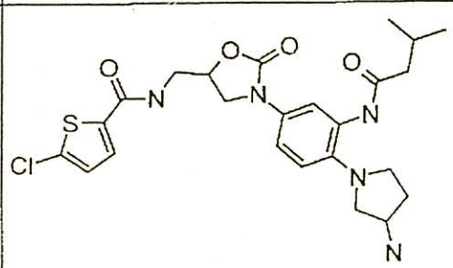
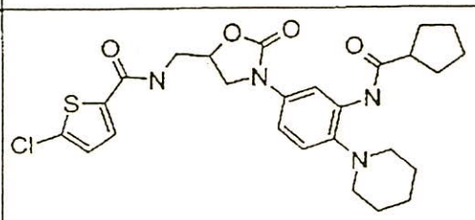
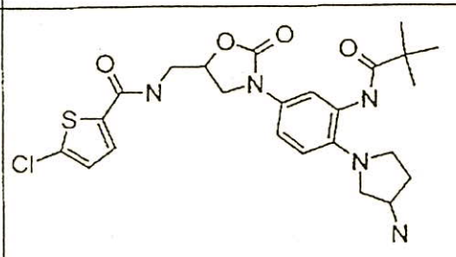
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
193		2,87	50,1
194		3,25	71,1
195		2,66	67
196		2,4	52,1
197		3,13	48,9

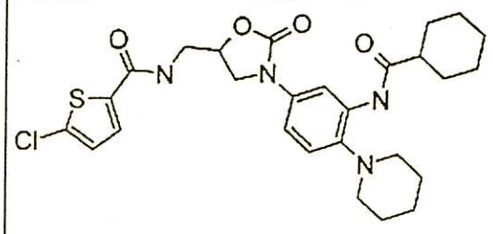
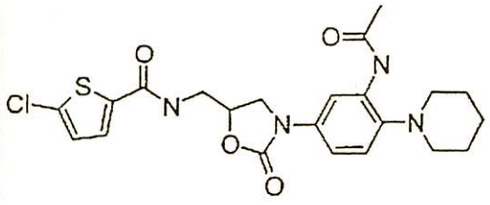
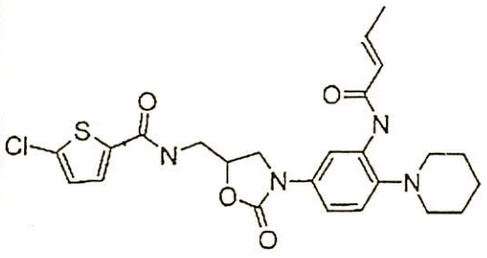
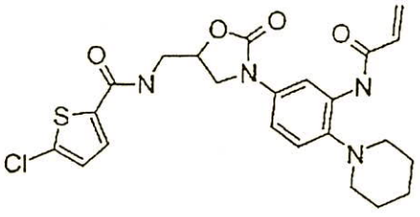
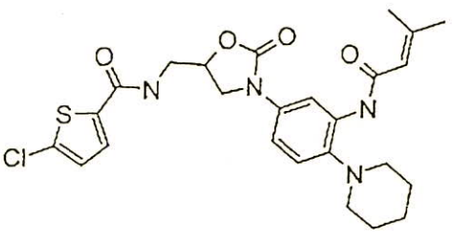
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
198		2,67	75,5
199		2,72	65,7
200		2,71	57,3
201		2,22	100
202		3,89	75,7

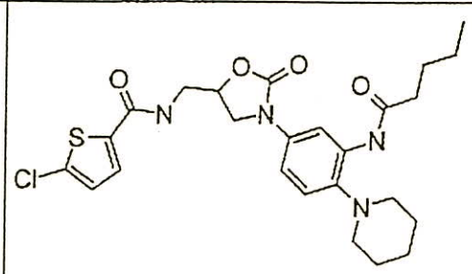
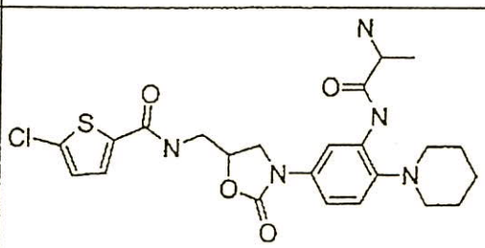
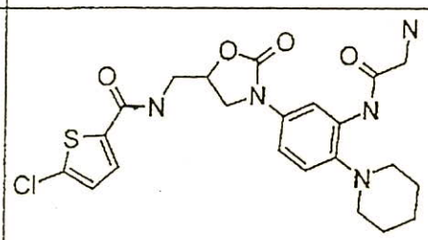
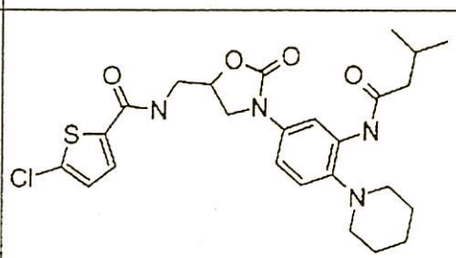
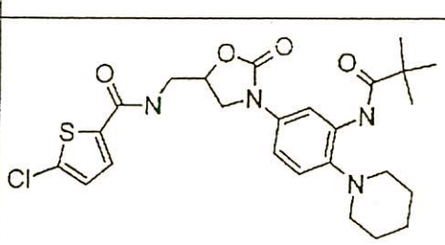
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
203		3,19	49,6
204		2,55	88,2
205		2,44	68,6
206		2,86	71,8
207		2,8	63,6

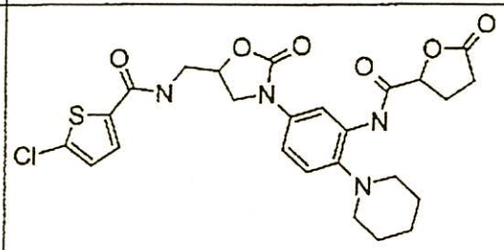
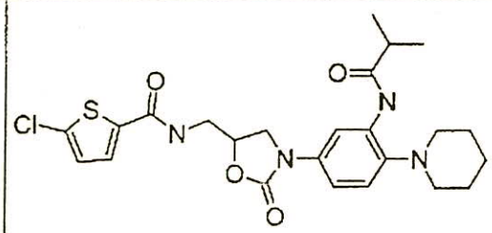
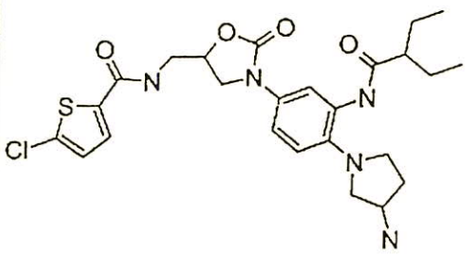
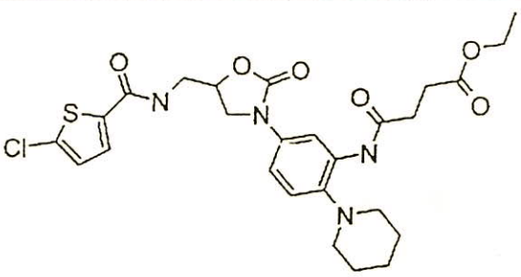
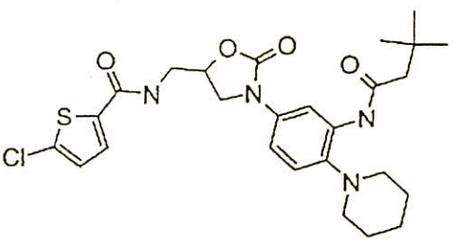
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
208		2,41	77
209		2,56	67,9
210		3,67	78,4
211		2,54	69,8
212		3,84	59,2

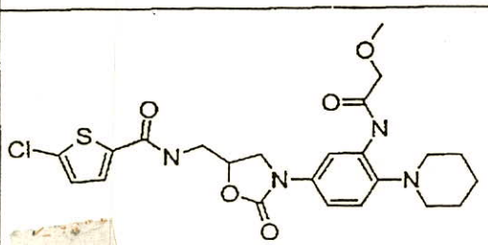
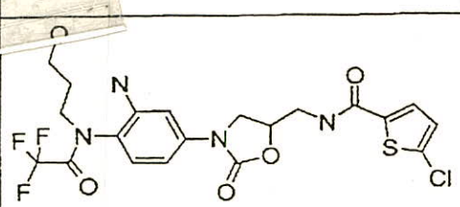
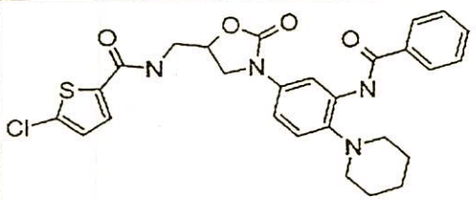
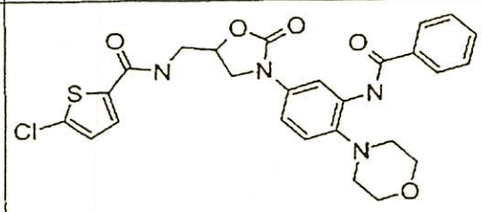
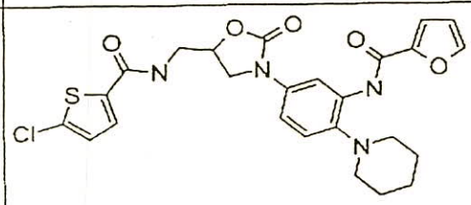
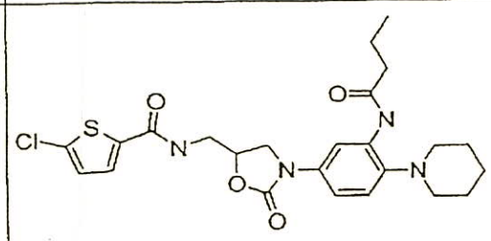
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
213		2,41	67,8
214		2,41	75,4
215		4,01	81,3
216		3,46	49,5
217		4,4	60,2

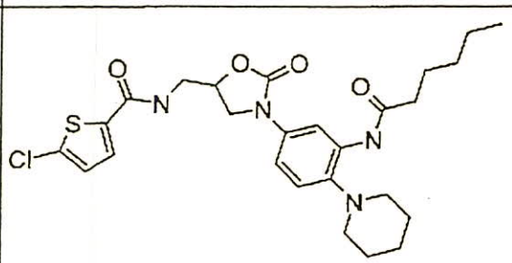
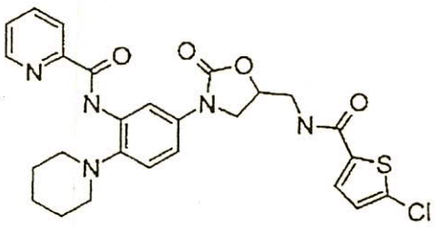
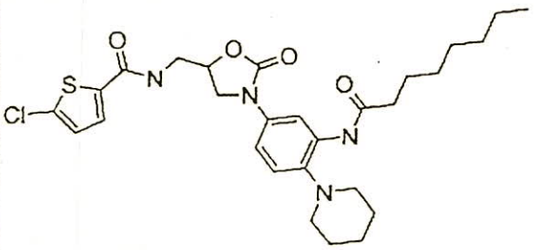
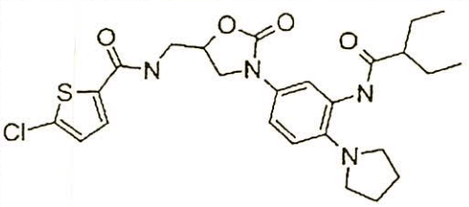
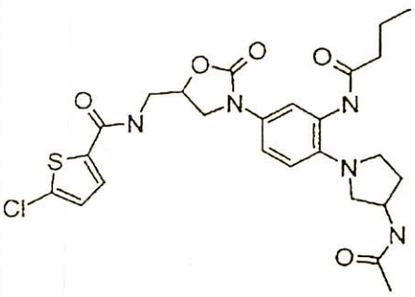
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
218		3,79	70,9
219		4,57	51,5
220		2,68	100
221		4,53	63,5
222		2,66	89,2

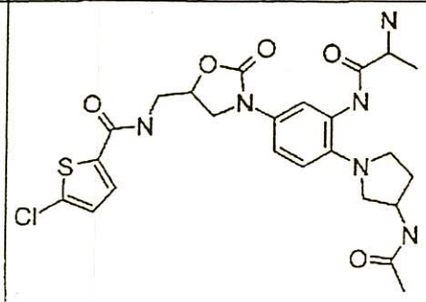
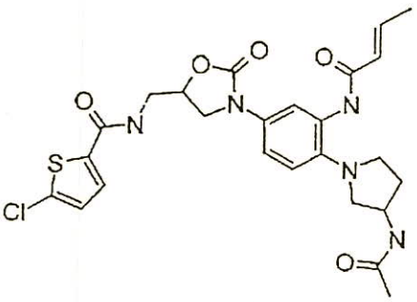
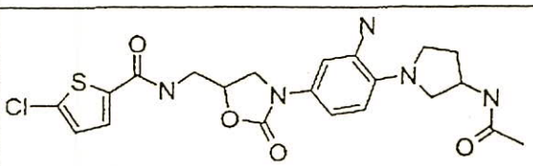
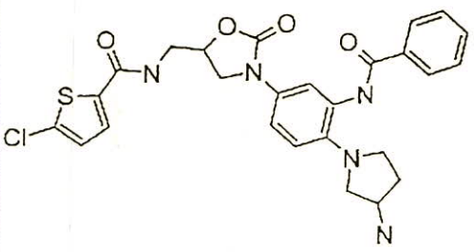
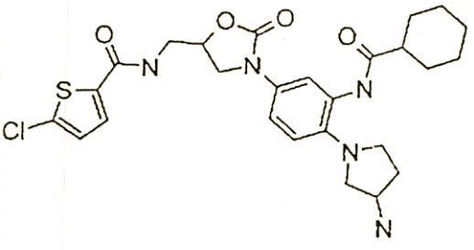
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
223		4,76	69,3
224		3,45	77,4
225		3,97	63,2
226		3,94	61,4
227		4,15	66,3

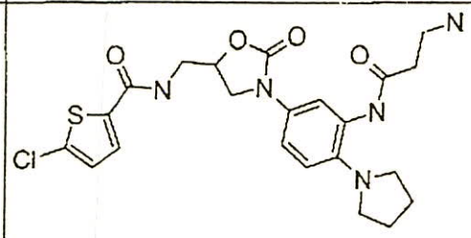
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
228		4,41	55,1
229		2,83	41,1
230		2,7	83
231		4,39	64,2
232		4,85	74,9

Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
233		4,17	41
234		4,21	61,8
235		2,75	100
236		3,94	50
237		4,65	75,8

Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
238		4,4	75,3
239		4,24	62,2
240		4,76	75,1
241		4,17	72,5
242		4,6	74,8
243		4,12	51,6

Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
244		4,71	66,2
245		4,86	62
246		5,23	58,3
247		4,17	72,4
248		3,35	59,6

Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
249		2,41	60,3
250		3,31	65,2
251		2,86	36,5
252		2,69	89,8
253		2,81	67,4

Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
254		2,19	75,4

Todos los productos de síntesis soportada en fase sólida se caracterizaron por EM-LC. Para ello se utilizó de forma estándar el siguiente sistema de separación: HP 1100 con detector UV (208-400 nm), temperatura de estufa 40°C, columna Waters-Symmetry C18 (50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm), eluyente A: acetonitrilo 99,9%/ácido fórmico 0,1%, eluyente B: agua 99,9%/ácido fórmico 0,1%; gradiente:

Tiempo	A:%	B:%	Flujo
0,0	10,0	90,0	0,50
4,00	90,0	10,0	0,50
6,00	90,0	10,0	0,50
6,10	10,0	90,0	1,00
7,50	10,0	90,0	0,50

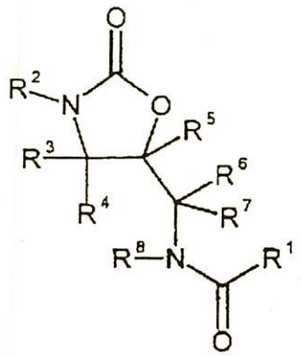
La identificación de las substancias se realizó mediante EM con un Micromass Quattro LCZ, ionización: ESI positiva/negativa.

En las estructuras anteriormente expuestas el o los restos  contenidos en ellas significan siempre una función   o -OH .

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

Reivindicaciones

1. Compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

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

R^2 representa un resto orgánico discrecional;

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

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

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

2. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 1, caracterizados porque

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

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

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

el resto "B" representa un heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene

hasta 3 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena, en especial hasta 2 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena, de la serie de S, N, NO (N-óxido) y O;

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

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

pudiendo estar los grupos "A", "B" y "D" anteriormente definidos dado el caso respectivamente mono o polisubstituidos con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; nitro; carbamoílo; piridilo; alcanoílo C_1-C_6; cicloalcanoílo C_3-C_7; arilcarbonilo C_6-C_{14}; heteroarilcarbonilo C_5-C_{10}; alcanoiloxi C_1-C_6-metiloxi; hidroxialquilcarbonilo C_1-C_4; $-COOR^{27}$; $-SO_2R^{27}$; $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; $-OR^{30}$; $-NR^{30}R^{31}$, alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7,

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

en los que:

v significa 0 ó 1 y

R^{27}, R^{28} y R^{29} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, 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} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones con hasta tres, preferiblemente hasta dos, heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

R^{30} y R^{31} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7, alquilsulfonilo C_1-C_4, hidroxialquilo C_1-C_4, aminoalquilo C_1-C_4, di-(alquilamino

C_1-C_4)-alquilo C_1-C_4, $-CH_2C(NR^{27}R^{28})=R^{29}$ o $-COR^{33}$,

en el que

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

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

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

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

3. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la

reivindicación 1, caracterizados porque

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

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

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

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

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

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

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

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

pudiendo estar el alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 a su vez dado el caso substituidos con un resto del grupo de ciano; $-OR^{27}$; $-NR^{28}R^{29}$; $-CO(NH)_{0,1}(NR^{27}R^{28})$ y -

$C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

en los que:

v significa 0 ó 1 y

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

y/o

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

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

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y

representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6,

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

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

4. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 1, caracterizados porque

R^1 representa tiofeno (tienilo), especialmente 2-tiofeno, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido con halógeno, preferiblemente cloro o bromo, o alquilo C_1-C_6, preferiblemente metilo, pudiendo estar el resto alquilo C_1-C_6 a su vez dado el caso mono o polisubstituido con halógeno, preferiblemente flúor,

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

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

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

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

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

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

$CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; -OH; $-NR^{30}R^{31}$; alquilo C_1-C_4; y ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

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

en los que:

v significa 0 ó 1, preferiblemente 0, y

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

y/o

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

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

C_1-C_4, di-(alquilamino C_1-C_4)-alquilo C_1-C_4, alcanoílo C_1-C_3 o fenilcarbonilo,

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

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

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

5. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 1, caracterizados porque

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

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

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

el resto "B" representa un heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene hasta 2 heteroátomos de la serie de S, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "D" representa un heterociclo de 5 a 6 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que contiene un átomo de nitrógeno y dado el caso otro heteroátomo y/o hetero-miembro de cadena de la serie de S, SO, SO_2 y O; o hasta dos heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de S, SO, SO_2 y O;

el resto "M" representa -NH-, -O-, $-NH-CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, -CONH-, -NH-CO- o representa un enlace covalente;

pudiendo estar los grupos "A", "B" y "D" anteriormente definidos dado el caso respectivamente mono o polisubstituidos con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; piridilo; alcanoílo C_1-C_3; arilcarbonilo C_6-C_{10}; heteroarilcarbonilo C_5-C_6;

alcanoiloxi C_1-C_3-metiloxi; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; $-OH$; $-NR^{30}R^{31}$, alquilo C_1-C_4; y ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

pudiendo estar el alquilo C_1-C_4 y ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo a su vez dado el caso substituidos con un resto del grupo de ciano; $-OH$; $-OCH_3$; $-NR^{28}R^{29}$; $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ y $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

en los que:

v significa 0 ó 1, preferiblemente 0, y

R^{27}, R^{28} y R^{29} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

y/o

R^{27} y R^{28} o R^{27} y R^{29} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones con hasta dos heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

R^{30} y R^{31} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilsulfonilo

C_1-C_4, hidroxialquilo C_1-C_4, aminoalquilo C_1-C_4, di-(alquilamino C_1-C_4)-alquilo C_1-C_4, alcanoílo C_1-C_3 o fenilcarbonilo,

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_4,

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

exceptuados sin embargo los compuestos de fórmula general (I) en los que el resto R^1 es un resto 2-tiofeno no substituido y al mismo tiempo el resto R^2 representa un resto fenilo mono o polisubstituido y al mismo tiempo los restos R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 significan respectivamente hidrógeno.

6. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 1, caracterizados porque

R^1 representa 2-tiofeno, que está substituido en la posición 5 con un resto del grupo de cloro, bromo, metilo o trifluorometilo,

R^2 representa D-A-:

en el que:

el resto "A" representa fenileno;

el resto "D" representa un heterociclo saturado de 5 a 6 eslabones,

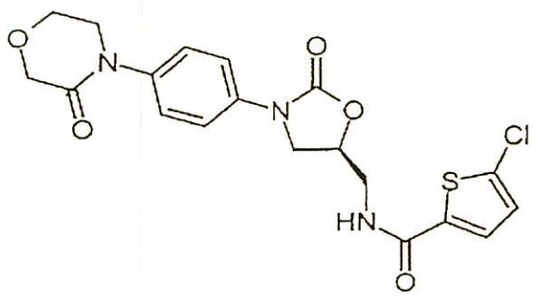
que puede estar enlazado a través de un átomo

de nitrógeno con "A",
que posee directamente adyacente al átomo de nitrógeno de enlace un grupo carbonilo y
en el que un carbono miembro del anillo puede estar remplazado por un heteroátomo de la serie de S, N y O;
pudiendo estar el grupo "A" anteriormente definido dado el caso mono o disubstituido en la posición meta respecto al enlace con la oxazolidinona con un resto del grupo de flúor, cloro, nitro, amino, trifluorometilo, metilo o ciano,

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 representan hidrógeno,

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables.

7. Compuesto conforme a la reivindicación 1 de la fórmula siguiente



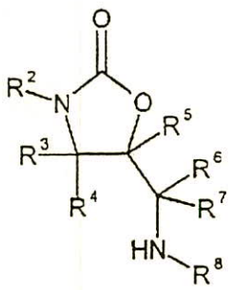
y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente

aceptables.

8. Procedimiento para la preparación de oxazolidinonas substituidas conforme a las reivindicaciones 1 a 7, en el que

o bien según una alternativa del procedimiento

[A] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (II)

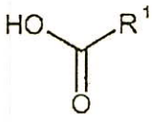


(II),

en la que

los restos R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los significados anteriormente indicados,

con ácidos carboxílicos de fórmula general (III)



(III),

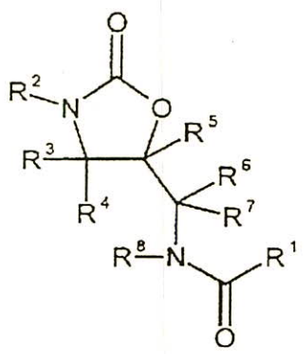
en la que

el resto R^1 tiene el significado anteriormente indicado,

o bien con los correspondientes halogenuros de los ácidos carboxílicos, preferiblemente los cloruros de los

ácidos carboxílicos, o bien con los correspondientes anhídridos simétricos o mixtos de los ácidos carboxílicos de fórmula general (III) anteriormente definidos,

en disolventes inertes, dado el caso en presencia de un reactivo de activación o de acoplamiento y/o una base, para obtener compuestos de fórmula general (I)



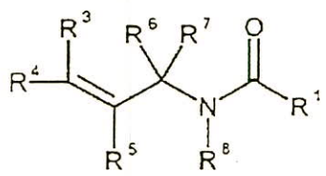
(I),

en la que

los restos R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

o bien según una alternativa del procedimiento

[B] Se transforman compuestos de fórmula general (IV)



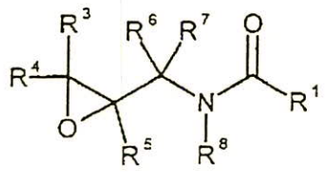
(IV),

en la que

los restos R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen los

significados indicados en la reivindicación 1,

con un oxidante selectivo adecuado en un disolvente inerte, en el correspondiente epóxido de fórmula general (V)



(V),

en la que

los restos R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

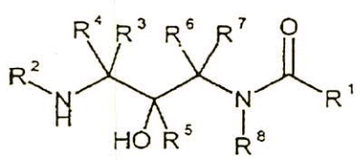
y por reacción en un disolvente inerte, dado el caso en presencia de un catalizador, con una amina de fórmula general (VI)

$$R^2\text{-}NH_2 \qquad \text{(VI)},$$

en la que

el resto R^2 tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

se obtienen en primer lugar los compuestos de fórmula general (VII)



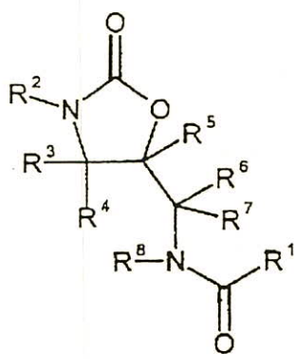
(VII),

en la que

los restos R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

y

a continuación, en disolventes inertes y en presencia de fosgeno o equivalentes de fosgeno como p.ej. carbonildiimidazol (CDI), se ciclan obteniéndose los compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

los restos R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

en donde, tanto en la alternativa [A] del procedimiento como también en la alternativa [B] del procedimiento, en el caso de que R^2 contenga un resto de hidrocarburo cíclico de 3 a 7 eslabones, saturado o parcialmente insaturado con uno o varios heteroátomos

iguales o distintos del grupo de N y S, puede realizarse a continuación una oxidación con un oxidante selectivo para formar la correspondiente sulfona, sulfóxido o N-óxido,

y/o

en donde, tanto en la alternativa [A] del procedimiento como también en la alternativa [B] del procedimiento, en el caso de que el compuesto preparado de este modo presente un grupo ciano en la molécula, puede realizarse a continuación una amidinación de este grupo ciano por métodos convencionales,

y/o

en donde, tanto en la alternativa [A] del procedimiento como también en la alternativa [B] del procedimiento, en el caso de que el compuesto preparado de este modo presente un grupo BOC protector de amino en la molécula, puede realizarse a continuación la eliminación de este grupo BOC protector de amino por métodos convencionales,

y/o

en donde, tanto en la alternativa [A] del procedimiento como también en la alternativa [B] del procedimiento, en el caso de que el compuesto preparado de este modo presente un resto anilina o bencilamina en la molécula, puede realizarse a continuación una

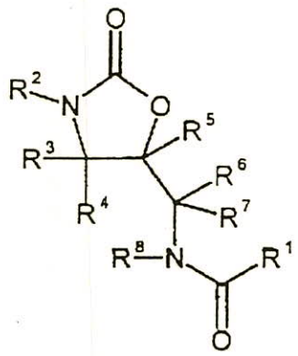
transformación de este grupo amino con distintos reactivos como ácidos carboxílicos, anhidridos de ácidos carboxílicos, cloruros de ácidos carboxílicos, isocianatos, cloruros de ácidos sulfónicos o halogenuros de alquilo, para obtener los correspondientes derivados

y/o

en donde, tanto en la alternativa [A] del procedimiento como también en la alternativa [B] del procedimiento, en el caso de que el compuesto preparado de este modo presente un anillo de fenilo en la molécula, puede realizarse a continuación una reacción con ácido clorosulfónico y una subsiguiente transformación con aminas para formar las correspondientes sulfonamidas.

9. Medicamentos que contienen al menos un compuesto de fórmula general (I) conforme a las reivindicaciones 1 a 7 así como uno o más coadyuvantes o vehículos farmacológicamente inocuos.

10. Uso de compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

R^1 representa tiofeno (tienilo) dado el caso benzocondensado, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido;

R^2 representa un resto orgánico discrecional;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

para la fabricación de medicamentos o composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades tromboembólicas, en especial infarto cardiaco, angina de pecho (incluida la angina inestable), reoclusiones y reestenosis tras una angioplastia o bypass aortocoronario, apoplejía cerebral, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas.

11. Uso de compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 10 para la fabricación de medicamentos o composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades que se ven influidas positivamente mediante la inhibición del factor Xa.

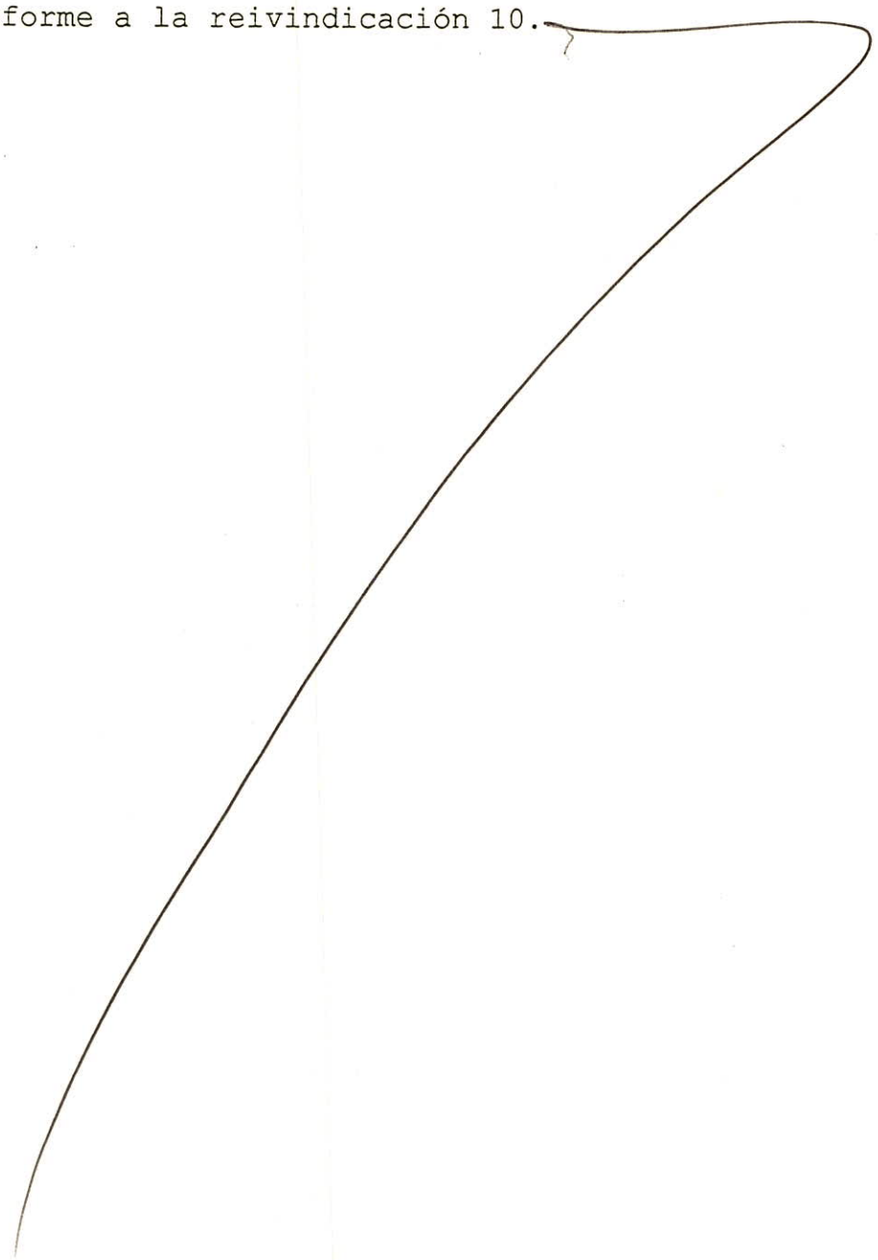
12. Uso de compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 10 para la fabricación de medicamentos o composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada (DIC).

13. Uso de compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 10 para la fabricación de medicamentos o composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades como aterosclerosis; artritis; enfermedad de Alzheimer o cáncer.

14. Uso de compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 10 para la fabricación de medicamentos o composiciones farmacéuticas para la inhibición del factor Xa.

15. Procedimiento para impedir la coagulación sanguínea in vitro, en especial en sangre conservada o en muestras biológicas que contienen factor Xa, caracterizado

porque se añaden compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 10.

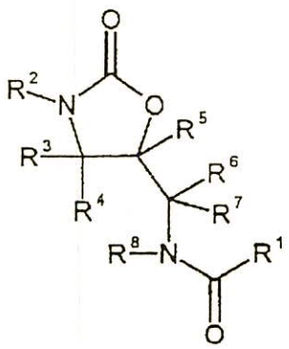


213.
213

Oxazolidinonas substituidas y su uso

Resumen

La invención se refiere al campo de la coagulación sanguínea. Se describen nuevos derivados de oxazolidinona de fórmula general (I)



(I),

procedimientos para su preparación así como su uso como principio activo en medicamentos para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades.

2140698
6028
214

CONSULADO DE COLOMBIA

C E R T I F I C A C I O N

No. 145

Bonn, 8 de agosto de 1996

El suscrito Segundo Secretario Encargado de las Funciones Consulares de Colombia en Bonn, vistos los documentos presentados por los interesados, CERTIFICA: Que el señor Dirk Heiderhoff quien como Notario en Leverkusen autenticó la firma de' los signatarios DR. ROLF BRAUN y DR. JOACHIM GREMM del documento precedente, ejercían en la fecha las funciones indicadas y su firma corresponde a la registrada en este Consulado; que la empresa BAYER AKTIENGESELLSCHAFT está constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas según el Registro Comercial HRB 1122 del Tribunal de Primera Instancia de Leverkusen; que los señores BRAUN y GREMM, quienes firmaron el documento precedente, son los representantes legales de la empresa arriba mencionada.

El suscrito Segundo Secretario Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Pagado el impuesto de timbre
y derechos consulares.
Valor US$106,oo = DM$169,60

JUAN PABLO GONZALEZ
Segundo Secretario
Encargado de las Funciones Consulares

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
06 DIC 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEJIA
NOTARIO

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
1996 AGO 29 A 11: 58

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

COPIA FIRMA AUTORIZADA
DOCUMENTO DESCRIPCION
LAS FUNCIONES INDICADAS

EXTENDIDOS

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

N, C, K

215

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

of/domiciliado (s) en D-51368 Leverkusen, GERMANY,

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, [illegible]erzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden [illegible]ministrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como [illegible]s tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy
31st July 1996

in/en Leverkusen
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

Signature / Firma

© CAVELIER ABOGADOS

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certific* the legal existence of the company which g Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exerci company purposes, and (3) that the persons who exe Power of Attorney is autorized to do so. To this effec show the Consul the evidence to prove the above facts and (3).

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

06 DIC 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

ssue a consular certific
company which is
is in actual exercis
the persons who exe
do so. To this effect
ove the above facts

2 Lb.
2 Lb

URNr. 1799/1996

Ich beglaubige die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren

1. Dr. Rolf Braun, geschäftsansässig in D 51368 Leverkusen, Bayerwerk,

2. Dr. Joachim Gremm , geschäftsansässig in D 51368 Leverkusen, Bayerwerk,

- persönlich bekannt -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Leverkusen - HRB 1122 -, daß die genannten Herren berechtigt sind, die Bayer Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen gemeinschaftlich zu vertreten.

Leverkusen, den 31. Juli 1996

Notar

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

06 DIC 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Die Echtheit der vorstehenden Unterschrift des Notars Dirk Schlieckhoff in Leverkusen sowie die Echtheit des beigedruckten Dienstsiegels - siegels werden hiermit bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Notar zur Vornahme der Amtshandlung befugt war.

Köln, den 02. Aug. 1996

Der Präsident des Landgerichts

(Dr. Wahlrich)

DER PRÄSIDENT DES AMTSGERICHTS 6 KÖLN

CONSULADO GEN
BONN

CONSULADO
BONN

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

06 DIC 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

217

TRADUCCION OFICIAL No. 5424

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

---

(A continuación de la representación y poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, el 31 de julio de 1996 por los señores Dr. Rolf Braun y Dr. Joachim Gremm, apoderados de la Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, RFA:)

Protocolo notarial 1799/1996

Certifico la autenticidad de las firmas puestas ante mí por los señores

1. Dr. Rolf Braun, domiciliado en D 51368 Leverkusen, Bayerwerk,

2. Dr. Joachim Gremm, domiciliado en D 51368 Leverkusen, Bayerwerk,

- a quienes conozco en persona-.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
06 DIC 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

278
278

Certifico por haber tenido a la vista el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Leverkusen - HRB 1122 - que los señores mencionados están facultados, en su calidad de apoderados, para representar conjuntamente a la Bayer Aktiengesellschaft, domiciliada en Leverkusen.

Leverkusen, 31 de julio de 1996

Fdo.: firma ilegible

Notario

(Hilo y oblea notarial en relieve:)

Dirke Heiderhoff - Notario de Leverkusen

(dorso:)

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario de Leverkusen, Dirke Heiderhoff, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Colonia, 02 de agosto de 1996

El Presidente del Juzgado Municipal

Fdo.: firma ilegible

(Dr. Wohlmich)

(sello redondo en tinata:)

El Presidente del Juzgado Municipal de Colonia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

06 DIC 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

219
219

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Bonn bajo el No. 145 del 08 de agosto de 1996 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 198692 del 23 de agosto de 1996.

Pagados Impuesto de timbre y derechos consulares US$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 2 de septiembre de 1996

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE
C. C.
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLOS)
EN ESTA NOTARIA. 09 SET. 1996

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

República de Colombia
Juan Manuel Botero Medina
Notario
Notaría Sexta de Bogotá

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
06 DIC 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
Apostilla
205398
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO PRECEDENTE
LAS FUNCIONES INDICADAS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
1996 SET 19 12:19
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

CAVELIER
ABOGADOS

TELEFAX: (57) (1) 2358850
CABLES CAVELEYES
TELEX: 45479

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO: (57) (1) 2120100

220
220

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

Poder conferido el: 31-07-96

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER
T.P.A. No. 832
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
06 DIC 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Acepto:

EMILIO FERRERO
T.P.A. Nº 31.929
C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C. 06 SET 1998

Ante Mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(ercn) personalmente, [illegible]

quien(es) exhibió(ercn) la(s) C. C [illegible]

y la(s) Libreta(s) militar(es). [illegible]

domiciliado(s) en [illegible] y reconoce(n) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el [illegible] es(son) la(s) suya(s) y que el contenido [illegible]

En constancia se firma esta diligencia..

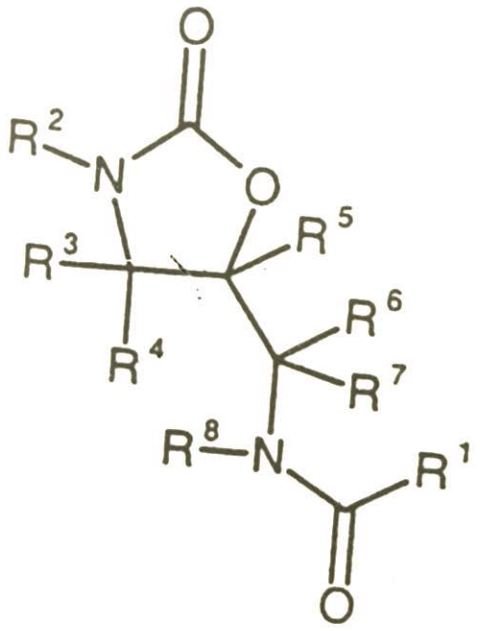
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

06 DIC 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

REPUBLICA DE COLOMBIA
Juan Manuel Botero Medina
Notario Sexto
SANTAFE DE BOGOTA D. C.

Folio 221 y 222
tarjetas



(I),

dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Halogen; $-OR^{16}$; $=NR^{16}$; $-NR^{16}R^{17}$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ und (C_1-C_4)-Alkyl,

worin (C_1-C_4)-Alkyl gegebenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; $-NR^{16}R^{17}$ und $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$,

wobei:

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder (C_1-C_3)-Alkanoyl bedeuten;

R^{18} Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeutet;

R^{19} und $R^{19'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeuten

und/oder

R^{19} und $R^{19'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:

$$Y\text{-}X'\text{-}(CH_2)_p\text{-}X\text{-}(CO)_n\text{-}(CH_2)_{o_1}\text{-}(CR^9R^{10})_m\text{-}(CH_2)_{o_2}\text{-}$$

wobei

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 bedeutet,

n eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o_1 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o_2 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; Methyl; Methoxy; Hydroxy oder Fluor stehen,

X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N-R^{11} oder eine kovalente Bindung stehen,
wobei R^{11} für H oder Methyl steht,

Y für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO_2 enthält, insbesondere Cyclohexyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Diazepinyl, Pyrrolidinyl und Piperidinyl,

wobei:
dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten

cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Fluor; Chlor; $(C_1$-$C_4)$-Alkyl; $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; und $-NR^{14}R^{15}$,

wobei:

R^{12} Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet;

R^{13} und $R^{13'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

R^{13} und $R^{13'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl;

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder aber Acetyl bedeuten;

und/oder

dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Fluor; Chlor; -OH; $-OCH_3$; $=NR^{16}$; $-NH_2$; $-N(CH_3)_2$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ und Methyl,

worin Methyl gegebenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; $-NR^{16}R^{17}$ und $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$,

wobei:

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder Acetyl bedeuten;

R^{18} Wasserstoff, Methyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeutet;

R^{19} und $R^{19'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeuten

und/oder

R^{19} und $R^{19'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl.

Ebenso kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel stehen:

$$Z\text{-}(CO)_t\text{-}(CR^{20}R^{21})_s\text{-}$$

wobei:

s eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet,

t entweder 0 oder 1 bedeutet,

R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkoxy, $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl, Hydroxy oder Fluor stehen,

Z für einen Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe von Cyano; $-C(NR^{22}R^{23})=NR^{24}$; $-CO(NH)_uNR^{22}R^{23}$; und $-NR^{25}R^{26}$,

wobei:

u entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R^{22}, R^{23} und R^{24} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl oder $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, bedeuten und/oder

R^{22} und R^{23} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe N, O, S, SO und/oder SO_2 enthalten kann;

R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl oder $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff, Methyl oder Ethyl,

bedeuten, wobei (C_1-C_4)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C_1-C_6)-Alkoxy substituiert sein können;

Des weiteren kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

R^2 für eine der folgenden Gruppen stehen:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest „A" für (C_6-C_{14})-Aryl, vorzugsweise für (C_6-C_{10})-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest „B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D" für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO_2, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M“ für –NH-, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -O-, -NH-CH_2-, -CH_2-NH-, -OCH_2-, -CH_2O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C_1-C_6)-Alkanoyl; (C_3-C_7)-Cycloalkanoyl; (C_6-C_{14})-Arylcarbonyl; (C_5-C_{10})-Heteroarylcarbonyl; (C_1-C_6)-Alkanoyloxymethyloxy; -$COOR^{27}$; -SO_2R^{27}; -$C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; -$CONR^{28}R^{29}$; -$SO_2NR^{28}R^{29}$; -OR^{30}; -$NR^{30}R^{31}$, (C_1-C_6)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR^{27}; -$NR^{28}R^{29}$; -$CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ und -$C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R^{27}, R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeuten

und/oder

R^{27} und R^{28} bzw. R^{27} und R^{29} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder

unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl, (C_1-C_4)-Hydroxyalkyl, (C_1-C_4)-Aminoalkyl, Di-(C_1-C_4)-alkylamino-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-Alkanoyl, (C_6-C_{14})-Arylcarbonyl, (C_5-C_{10})-Heteroarylcarbonyl, (C_1-C_4)-Alkylaminocarbonyl oder $-CH_2C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$ bedeuten.

Bevorzugt sind ebenso Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest

R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest „A" für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

der Rest „B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D" für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder

Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO_2, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M" für –NH-, -O-, -NH-CH_2-, -CH_2-NH-, -OCH_2-, -CH_2O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A", „B" und „D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C_1-C_3)-Alkanoyl; (C_6-C_{10})-Arylcarbonyl; (C_5-C_6)-Heteroarylcarbonyl; (C_1-C_3)-Alkanoyloxymethyloxy; -$C(NR^{27}R^{28})$=NR^{29}; -$CONR^{28}R^{29}$; -$SO_2NR^{28}R^{29}$; -OH; -$NR^{30}R^{31}$; (C_1-C_4)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei (C_1-C_4)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH_3; -$NR^{28}R^{29}$; -$CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ und -$C(NR^{27}R^{28})$=NR^{29},

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R^{27}, R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

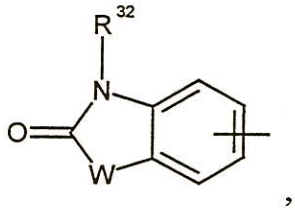
und/oder

R^{27} und R^{28} bzw. R^{27} und R^{29} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl, (C_1-C_4)-Hydroxyalkyl, (C_1-C_4)-Aminoalkyl, Di-(C_1-C_4)-alkylamino-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_3)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten.

Ebenso kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel stehen:



,

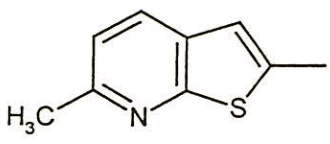
wobei

R^{32} für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder Methyl, und

W für S, NH oder O, vorzugsweise für S, steht.

Darüber hinaus kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

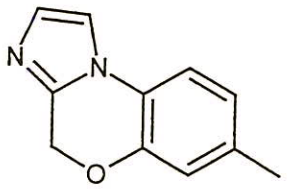
R^2 eine Gruppe der folgenden Formel



sein.

Schließlich kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

R^2 eine Gruppe der folgenden Formel



sein.

Bislang sind Oxazolidinone im wesentlichen nur als Antibiotika, vereinzelt auch als MAO-Hemmer und Fibrinogen-Antagonisten beschrieben (Übersicht: Riedl, B., Endermann, R., Exp. Opin. Ther. Patents **1999**, *9* (5), 625), wobei für die antibakterielle Wirkung eine kleine 5-[Acyl-aminomethyl]-gruppe (bevorzugt 5-[Acetyl-aminomethyl]) essentiell zu sein scheint.

Substituierte Aryl- und Heteroarylphenyloxazolidinone, bei denen an das N-Atom des Oxazolidinonrings ein ein- oder mehrfach substituierte Phenylrest gebunden sein kann und die in der 5-Position des Oxazolidinonrings einen unsubstituierten N-Methyl-2-thiophencarboxamid-Rest aufweisen können, sowie ihre Verwendung als antibakteriell wirkende Substanzen sind bekannt aus den U.S.-Patentschriften US-A-5 929 248, US-A-5 801 246, US-A-5 756 732, US-A-5 654 435, US-A-5 654 428 und US-A-5 565 571.

Darüber hinaus sind benzamidinhaltige Oxazolidinone als synthetische Zwischenstufen bei der Synthese von Faktor Xa-Inhibitoren bekannt (WO-A-99/31092).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Weiterhin können bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfaßt.

Physiologisch unbedenkliche, d. h. pharmazeutisch verträgliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

Als pharmazeutisch verträgliche Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin oder Methylpiperidin.

Als „Hydrate" werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser eine Molekül-Verbindung (Solvat) bilden. In den Hydraten sind die Wassermoleküle nebenvalent durch zwischenmolekulare Kräfte, insbesondere Wasserstoff-Brückenbindungen angelagert. Feste Hydrate enthalten Wasser als sogenanntes Kristall-Wasser in stöchiometrischen Verhältnissen, wobei die Wassermoleküle hinsichtlich ihres Bindungszustands nicht gleichwertig sein müssen. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichermaßen kommen auch die Hydrate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

Als „Prodrugs" werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

$(C_1\text{-}C_8)$-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. $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl und $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, dass $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. bei Alkylsulfonyl, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl oder Alkylaminoalkyl.

(C$_3$-C$_7$)-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cycloalkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C$_3$-C$_5$)-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.
Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. Cycloalkanoyl.

(C$_1$-C$_8$)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy n-Hexoxy, n-Heptoxy und n-Oktoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C$_1$-C$_6$)-Alkoxy und (C$_1$-C$_4$)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C$_1$-C$_4$)-Alkoxy bevorzugt ist.
Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab.

Mono- oder Di-(C$_1$-C$_4$)-Alkylaminocarbonyl steht für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino und *N*-t-Butyl-*N*-methylamino.

(C$_1$-C$_6$)-Alkanoyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl, n-Hexanoyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen

wie z. B. (C_1-C_5)-Alkanoyl, (C_1-C_4)-Alkanoyl und (C_1-C_3)-Alkanoyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C_1-C_3)-Alkanoyl bevorzugt ist.
Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab.

(C_3-C_7)-Cycloalkanoyl steht für einen wie zuvor definierten Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist.

(C_1-C_6)-Alkanoyloxymethyloxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkanoyloxymethyloxy-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Acetoxymethyloxy, Propionoxymethyloxy, n-Butyroxymethyloxy, i-Butyroxymethyloxy, Pivaloyloxymethyloxy, n-Hexanoyloxymethyloxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoyloxymethyloxy-Gruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C_1-C_3)-Alkanoyloxymethyloxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C_1-C_3)-Alkanoyloxymethyloxy bevorzugt ist.

(C_6-C_{14})-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl, Naphthyl, Phenanthren und Anthracen. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Arylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C_6-C_{10})-Aryl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C_6-C_{10})-Aryl bevorzugt ist.
Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. Arylcarbonyl.

(C_5-C_{10})-Heteroaryl oder ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, O, N und/oder NO (N-Oxid) steht für einen mono- oder bicyclischen Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl,

Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Isoxazolyl, Indolicenyl, Indolyl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heterocyclen mit geringerer Ringgröße wie z. B. 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen ab. Im allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen wie z. B. Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl bevorzugt sind.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. (C_5-C_{10})-Heteroarylcarbonyl.

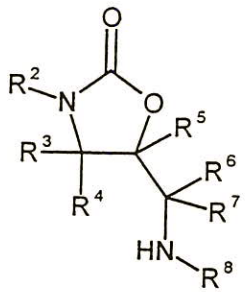
Ein 3- bis 7-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter cyclischer Kohlenwasserstoff mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, SO, SO_2, N, NO (N-Oxid) und/oder O steht für einen Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist, oder für einen (C_3-C_7)-Cycloalkylrest, wie oben definiert, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Morpholinyl-N-oxid, Thiomorpholinyl, Azepinyl, 1,4-Diazepinyl und Cyclohexyl. Bevorzugt sind Piperidinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cyclen mit geringerer Ringgröße wie z. B. 5- bis 7-gliedrige Cyclen ab.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei man

entweder gemäß einer Verfahrensalternative

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

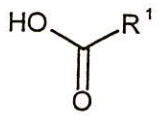


(II),

in welcher

die Reste R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)



(III),

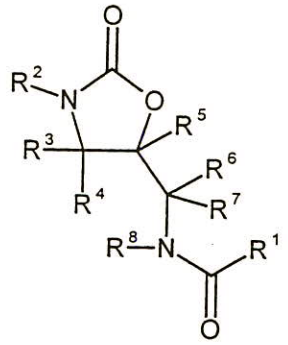
in welcher

der Rest R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

oder aber mit den entsprechenden Carbonsäurehalogeniden, vorzugsweise Carbonsäurechloriden, oder aber mit den entsprechenden symmetrischen oder

gemischten Carbonsäureanhydriden der zuvor definierten Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart eines Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzes und/oder einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

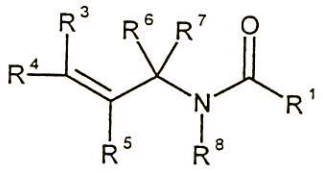
in welcher

die Reste R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

oder aber gemäß einer Verfahrensalternative

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

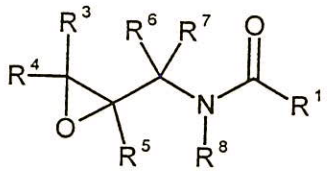


(IV),

in welcher

die Reste R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit einem geeigneten selektiven Oxidationsmittel in einem inerten Lösungsmittel in das entsprechenden Epoxid der allgemeinen Formel (V)



(V),

in welcher

die Reste R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

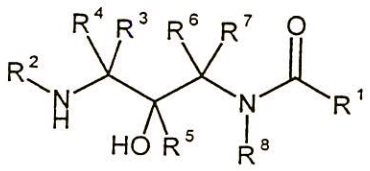
und durch Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators mit einem Amin der allgemeinen Formel (VI)

$$R^2 - NH_2 \qquad \text{(VI)},$$

in welcher

der Rest R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



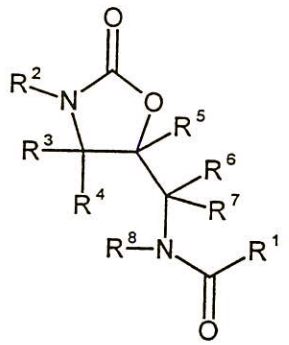
(VII),

in welcher

die Reste R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt und

anschließend in inertem Lösungsmittel in Anwesenheit von Phosgen oder Phosgenäquivalenten wie z. B. Carbonyldiimidazol (CDI) zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

in welcher

die Reste R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

cyclisiert,

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, daß R^2 einen 3- bis 7- gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit einem oder

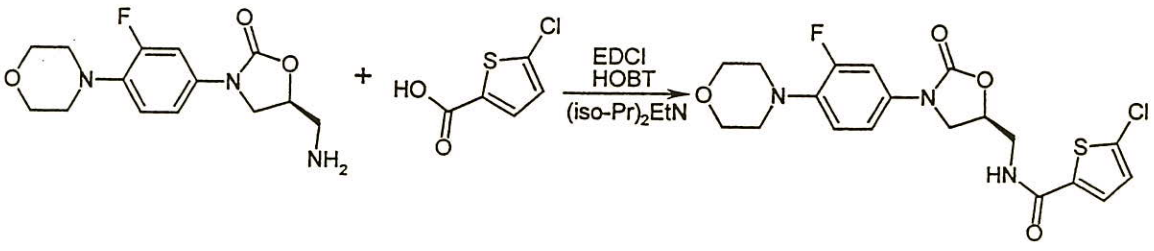
mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Gruppe von N und S enthält, eine Oxidation mit einem selektiven Oxidationsmittel zum entsprechenden Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid anschließen kann

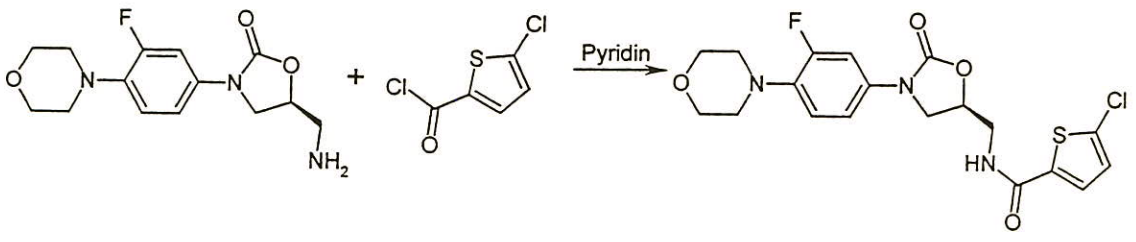
und / oder

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, daß das auf diese Weise hergestellte Verbindung eine Cyanogruppe im Molekül aufweist, eine Amidinierung dieser Cyanogruppe mit den üblichen Methoden anschließen kann.

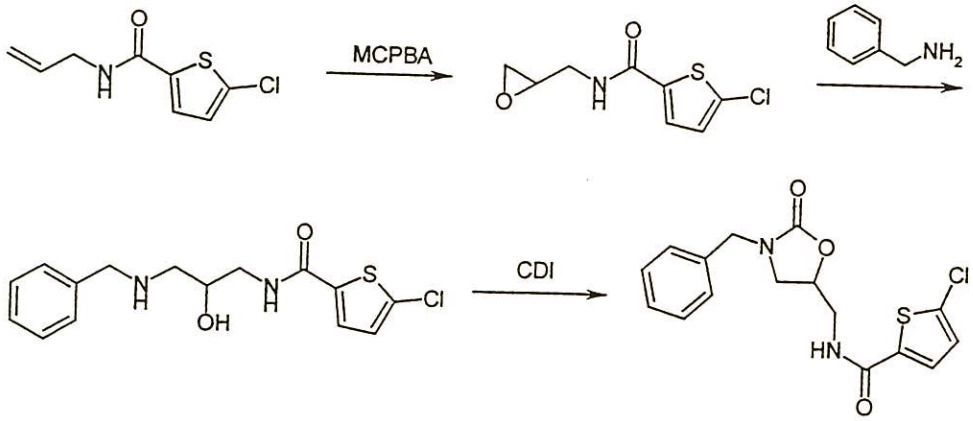
Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

[A]

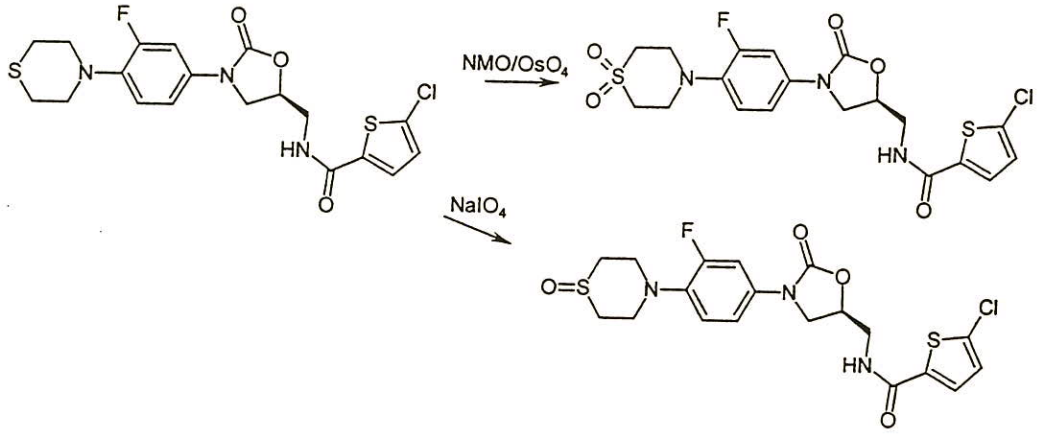




[B]



Der zuvor beschriebene, gegebenenfalls erfolgende Oxidationsschritt kann durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:



Als Lösemittel für die zuvor beschriebenen Verfahren eignen sich hierbei organische Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Pyridin oder Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Ebenso ist es möglich, Lösemittelgemische der zuvor genannten Lösemittel einzusetzen.

Als Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzien für die zuvor beschriebenen Verfahren eignen hierbei die hierfür üblicherweise verwendeten Reagenzien, beispielsweise *N'*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid · HCl, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Hydroxy-1H-benzotriazol · H_2O und dergleichen.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Diisopropylamin, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin oder Pyridin.

Die Base kann hierbei in einer Menge von 1 bis 5 Mol, bevorzugt von 1 bis 2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II), eingesetzt werden.

Die Reaktionen erfolgen im allgemeinen in einem Temperaturbereich von –78 °C bis zur Rückflußtemperatur, bevorzugt im Bereich von 0 °C bis Rückflußtemperatur.

Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als geeignete selektive Oxidationsmittel sowohl für die Herstellung der Epoxide als auch für die gegebenenfalls durchgeführte Oxidation zum Sulfon, Sulfoxid oder

N-Oxid kommen beispielsweise m-Chlorperbenzoesäure (MCPBA), Natriummetaperiodat, N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO), Monoperoxyphthalsäure oder Osmiumtetroxid in Betracht.

Hinsichtlich der Herstellung der Epoxide werden die hierfür üblichen Herstellungsbedingungen angewandt.

Hinsichtlich der näheren Verfahrensbedingungen für die gegebenenfalls durchgeführte Oxidation zum Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid kann verwiesen werden auf die folgende Literatur: M. R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 680 sowie WO-A-97/10223.

Des weiteren wird auf die im experimentellen Teil aufgeführten Beispiele 14 bis 16 verwiesen.

Die gegebenenfalls durchgeführte Amidinierung erfolgt unter üblichen Bedingungen. Für weitere Einzelheiten kann auf die Beispiele 31 bis 35 verwiesen werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II), (III), (IV) und (VI) sind dem Fachmann an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar. Für Oxazolidinone, insbesondere die benötigten 5-(Aminomethyl)-2-oxooxazolidine, vgl. WO-A-98/01446; WO-A-93/23384; WO-A-97/03072; J. A. Tucker et al. J. Med. Chem. **1998**, *41*, 3727; S. J. Brickner et al. J. Med. Chem. **1996**, *39*, 673; W. A. Gregory et al. J. Med. Chem. **1989**, *32*, 1673.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen geeignet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen - wirken insbesondere als Antikoagulantien und können daher bevorzugt eingesetzt werden in Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen. Zu den „thromboembolischen Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung zählen insbesondere schwerwiegende Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlußkrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.

Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen - gleichermaßen zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) geeignet.

Schließlich kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen - ebenso für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Atherosklerose und Arthritis in Betracht, darüber hinaus ebenso für die Prophylaxe und/oder Behandlung der Alzheimer‘schen Erkrankung und von Krebs.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen - wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa und hemmen nicht oder erst bei deutlich höheren Konzentrationen auch andere Serinproteasen wie Thrombin, Plasmin oder Trypsin.

Als „selektiv" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa bezeichnet, bei denen die IC_{50}-Werte für die Faktor Xa-Inhibierung gegenüber den IC_{50}-Werten für die Inhibierung anderer Serinproteasen, insbesondere Thrombin, Plasmin und Trypsin, um das 100-fache, vorzugsweise um das 500-fache, insbesondere um das 1.000-fache, kleiner sind, wobei bezüglich der Testmethoden für die Selektivität Bezug genommen wird auf die im folgenden beschriebenen Testmethoden der Beispiele A-1) a.1) und a.2).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen - können darüber hinaus auch zur Verhinderung von Koagulation *ex vivo* eingesetzt werden, z.B. bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit Oxazolidinone der Formel (I), die insbesondere eine unerwartete, starke und selektive Hemmung von Faktor Xa bewirken, wobei dies auch für die per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen gilt.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel und pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Formel (I) zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten und für die zuvor genannten Indikationen einsetzbar sind.

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des menschlichen oder tierischen Körpers, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen unter Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen.

Für die Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht. Vorzugsweise erfolgt die Applikation oral, lingual, sublingual, bukkal, rektal oder parenteral (d.h. unter Umgehung des Intestinaltraktes, also intravenös, intraarteriell, intrakardial, intrakutan, subkutan, transdermal, intraperitoneal oder intramuskulär). Insbesondere geeignet sind die orale und intravenöse Applikation. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation, worin ein weiterer Vorteil gegenüber der aus dem Stand der Technik bekannten Therapie von thromboembolischen Erkrankungen liegt.

Die neuen Wirkstoffe der allgemeinen Formel (I) können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 95-Gew.-%, bevorzugt in 0,5 bis 90 Gew.-%, insbesondere von 1 bis 85 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den zuvor genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung

von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 10 mg/kg, insbesondere etwa 0,1 bis 8 mg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei oraler Applikation Mengen von etwa 0,01 bis 50 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg, insbesondere etwa 0,5 bis 8 mg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den zuvor genannten Mengen bei intravenöser bzw. oraler Applikation abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese über den Tag zu verteilen, und zwar entweder in mehreren Einzelgaben oder als Dauerinfusion.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen - zeichnen sich gegenüber herkömmlichen Präparaten zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen insbesondere dadurch aus, dass durch die

selektive Hemmung des Faktors Xa eine größere therapeutische Breite erreicht wird. Dies bedeutet für den Patienten ein geringeres Blutungsrisiko und für den behandelnden Arzt eine bessere Einstellbarkeit des Patienten. Außerdem erfolgt - durch den Mechanismus bedingt - ein schneller Wirkeintritt. Vor allem aber erlauben die erfindungsgemäßen Verbindungen eine orale Applikationsform, worin ein weiterer Vorteil der Therapie mit den erfindungsgemäßen Verbindungen liegt.

Die vorliegende Erfindung wird an den folgenden Beispielen veranschaulicht, welche die Erfindung jedoch keinesfalls beschränken sollen.

BEISPIELE

A Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

1. Allgemeine Testmethoden

Die besonders vorteilhaften biologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen können durch folgende Methoden festgestellt werden.

a) Testbeschreibung (in vitro)

a.1) Messung der Faktor Xa-Hemmung

Die enzymatische Aktivität von humanem Faktor Xa (FXa) wurde über die Umsetzung eines für den FXa-spezifischen chromogenen Substrats gemessen. Dabei spaltet der Faktor Xa aus dem chromogenen Substrat p-Nitroanilin ab. Die Bestimmungen wurden wie folgt in Mikrotiterplatten durchgeführt.

Die Prüfsubstanzen wurden in unterschiedlichen Konzentrationen in DMSO gelöst und für 10 Minuten mit humanem FXa (0,5 nmol/l gelöst in 50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 150 mmol/l NaCl, 0,1 % BSA (bovine serum albumine), pH = 8,3) bei 25 °C inkubiert. Als Kontrolle dient reines DMSO. Anschließend wurde das chromogene Substrat (150 µmol/l Pefachrome® FXa von der Firma Pentapharm) hinzugefügt. Nach 20 Minuten Inkubationsdauer bei 25 °C wurde die Extinktion bei 405 nm bestimmt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC_{50}-Werte berechnet.

a.2) Bestimmung der Selektivität

Zum Nachweis der selektiven FXa-Inhibition wurden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung anderer humaner Serinproteasen wie Thrombin, Trypsin, Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität von Thrombin (75 mU/ml), Trypsin (500 mU/ml) und Plasmin (3,2 nmol/l) wurden diese Enzyme in Tris-Puffer (100 mmol/l, 20 mmol/l $CaCl_2$, pH = 8,0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsubstanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe der entsprechenden spezifischen chromogenen Substrate (Chromozym Thrombin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin® von der Firma Boehringer Mannheim) die enzymatische Reaktion gestartet und die Extinktion nach 20 Minuten bei 405 nm bestimmt. Alle Bestimmungen wurden bei 37 °C durchgeführt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollproben ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC_{50}-Werte berechnet.

a.3) Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung

Die antikoagulatorische Wirkung der Prüfsubstanzen wurde in vitro in Humanplasma bestimmt. Dazu wurde Humanblut unter Verwendung einer 0,11 molaren Natriumcitrat-Lösung als Vorlage in einem Mischungsverhältnis Natriumcitrat/Blut 1/9 abgenommen. Das Blut wurde unmittelbar nach der Abnahme gut gemischt und 10 Minuten bei ca. 2000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert. Die Prothrombinzeit (PT, Synonyme: Thromboplastinzeit, Quick-Test) wurde in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Neoplastin® von der Firma Boehringer Mannheim) bestimmt. Die Testverbindungen wurden 10 Minuten bei 37 °C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe von Thromboplastin die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wurde die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdoppelung der Prothrombinzeit bewirkt.

b) Bestimmung der antithrombotischen Wirkung (in vivo)

b.1) Arteriovenöses Shunt-Modell (Ratte)

Nüchterne männliche Ratten (Stamm: HSD CPB:WU) mit einem Gewicht von 200-250 g wurden mit einer Rompun/ Ketavet Lösung narkotisiert (12 mg/kg/ 50 mg/kg). Die Thrombusbildung wurde in einem arteriovenösen Shunt in Anlehnung an die von Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214 beschriebene Methode ausgelöst. Dazu wurden die linke Vena jugularis und die rechte Arteria carotis freipräpariert. Ein extracorporaler Shunt wurde mittels eines 10 cm langen Polyethylenschlauchs (PE 60) zwischen den beiden Gefäßen gelegt. Dieser Polyethylenschlauch war in der Mitte in einen weiteren 3 cm langen Polyethylenschlauch (PE 160), der zur Erzeugung einer thrombogenen Oberfläche einen aufgerauhten und zu einer Schlinge gelegten Nylonfaden enthielt, eingebunden. Der extrakorporale Kreislauf wurde 15 Minuten lang aufrechterhalten. Dann wurde der Shunt entfernt und der Nylonfaden mit dem Thrombus sofort gewogen. Das Leergewicht des Nylonfadens war vor Versuchsbeginn ermittelt worden. Die Prüfsubstanzen wurden vor Anlegung des extrakorporalen Kreislaufs entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

b.2) Arterielles Thrombose-Modell (Ratte)

Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Arteria carotis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines arteriellen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die freipräparierte Arteria carotis vom Blutfluß abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf –12 °C abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Anschließend wurde der Blutfluß durch einen um die Arteria carotis distal von dem

verletzten Gefäßabschnitt gelegten Clip zusätzlich reduziert. Die proximale Klemme wurde entfernt, die Wunde verschlossen und nach 4 Stunden wieder geöffnet, um den verletzten Gefäßabschnitt zu entnehmen. Der Gefäßabschnitt wurde longitudinal geöffnet und der Thrombus von dem verletzten Gefäßabschnitt entfernt. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

b.3) Venöses Thrombose-Modell (Ratte)

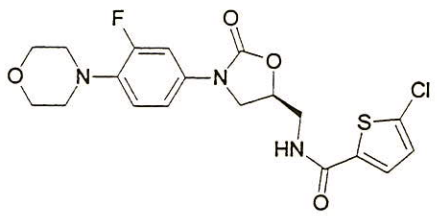
Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Vena jugularis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines venösen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die Vena jugularis vom Blutfluß abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf –12 °C abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Der Blutfluß wurde wieder eröffnet und die Wunde verschlossen. Nach 4 Stunden wurde die Wunde wieder geöffnet, um die Thromben von den verletzten Gefäßabschnitten zu entfernen. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

B Herstellungbeispiele

Die folgenden Beispiele 1 bis 13 und 17 bis 19 beziehen sich auf die Verfahrensvariante [A]. Die Beispiele 14 bis 16 sind Ausführungsbeispiele für die gegebenenfalls durchgeführte selektive Oxidation.

Beispiel 1

Herstellung von 5-Chloro-N-{[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid



(5S)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 673) (0.45 g, 1.52 mmol), 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.25 g, 1.52 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol Hydrat (HOBT) (0.3 g, 1.3 Äquivalente) werden in 9.9 ml DMF gelöst. Man gibt 0.31 g (1.98 mmol, 1.3 Äquivalente) N`-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.39g (0.53 ml; 3.05 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gibt 2 g Kieselgel hinzu und dampft den Ansatz im Vakuum bis zur Trockene ein. Der Rückstand wird auf Kieselgel mit einem Toluol-Essigester-Gradienten chromatographiert.

Man erhält 0.412 g (61.5 % d. Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt

(Smp.) von 197 °C.

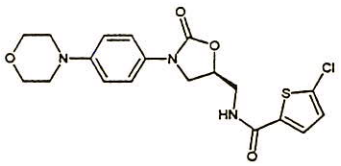
R_f (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.29 (Edukt = 0.0);

MS (DCI) 440.2 (M+H), Cl-Muster;

^{1}H-NMR (d_6-DMSO, 300 MHz) 2.95 (m, 4H), 3.6 (t, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.8 (dd, 1H), 4.12 (t, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.15-7.2 (m, 3H), 7.45 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.95 (t, 1H).

Beispiel 2

5-Chloro-N-{[(5S)-3-(4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid



5-Chloro-N-{[(5S)-3-(4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid wird analog aus Benzyl-4-morpholinophenylcarbamat über die Stufe des (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-ons (siehe Beispiel 1) erhalten.

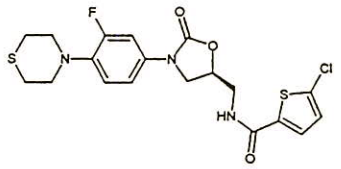
Smp.: 198 °C;

IC_{50}-Wert = 43 nM;

R_f (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.24.

Beispiel 3

5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid



5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe M. R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 680) erhalten.

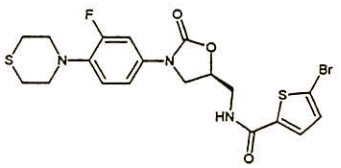
Smp.: 193 °C;

Ausbeute: 82 %;

R_f (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.47 (Edukt = 0.0).

Beispiel 4

5-Brom-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

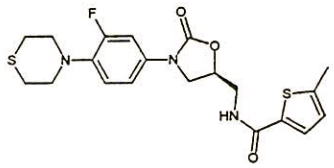


5-Brom-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid wird analog aus 5-Bromthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 200 °C.

Beispiel 5

N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-methyl-2-thiophencarboxamid

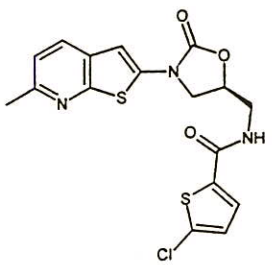


N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-methyl-2-thiophencarboxamid wird analog aus 5-Methylthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 167 °C.

Beispiel 6

5-Chloro-N-{[(5S)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid



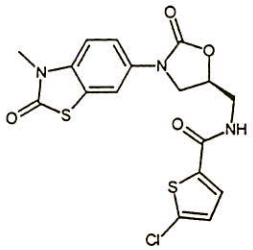
5-Chloro-N-{[(5S)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP-A-785 200) erhalten.

Smp.: 247 °C.

Beispiel 7

5-Chloro-N-{[(5S)-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid

5-Chloro-N-{[(5S)-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid



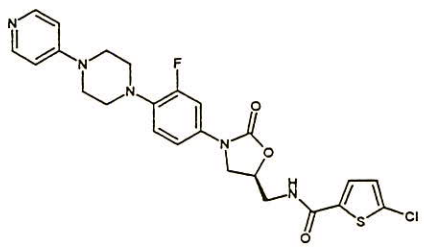
wird analog aus 6-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-on (Herstellung siehe EP-A-738 726) erhalten.

Smp.: 217 °C.

Beispiel 8

5-Chloro-N-[((5S)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

5-Chloro-N-[((5S)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid



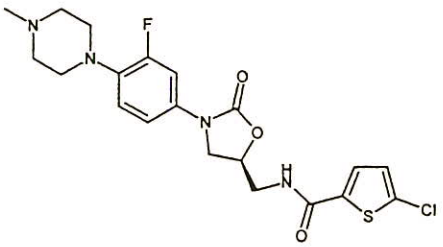
wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung analog J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727) erhalten.

MS (ESI) 516 (M+H),Cl-Muster.

Beispiel 9

5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

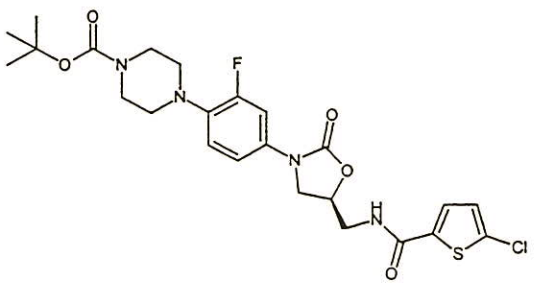


wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on erhalten.

Beispiel 10

5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid



wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe bereits zitierte WO-A-93/23384) erhalten.

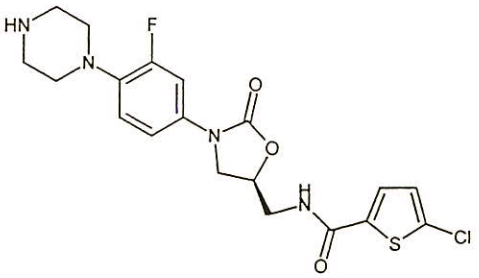
Smp.: 184 °C;

R_f (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.42.

Beispiel 11

5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(piperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(piperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid



wird durch Umsetzung von Beispiel 12 mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid erhalten

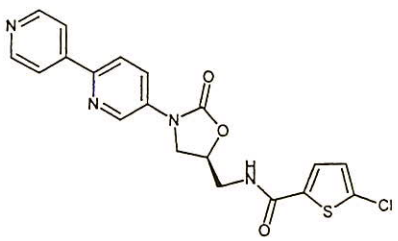
IC_{50}-Wert = 140 nM;

^{1}H-NMR [d_6-DMSO]: 3.01-3.25 (m, 8H), 3.5-3.65 (m, 2H), 3.7-3.9(m, 1H), 4.05-4.2(m, 1H), 4.75-4.9(m, 1H), 7.05-7.25(m, 3H), 7.5(dd, 1H), 7.7(d, 1H), 8.4(broad s, 1H), 9.0 (t, 1H).

Beispiel 12

5-Chloro-N-[((5S)-3-(2,4`-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

5-Chloro-N-[((5S)-3-(2,4`-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid



wird analog aus (5S)-5-Aminomethyl-3-(2,4`-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP-A-789 026) erhalten.

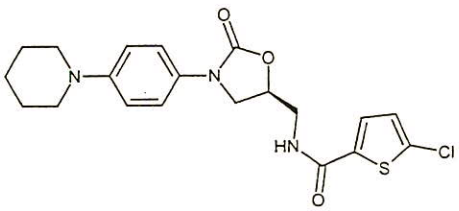
R_f (SiO_2, Essigester/Ethanol 1:2) = 0.6;

MS (ESI) 515 (M+H), Cl-Muster.

Beispiel 13

5-Chloro-N-{[(5S)-2-oxo-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid

5-Chloro-N-{[(5S)-2-oxo-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid



wird aus 5-(Hydroxymethyl)-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe DE 2708236) nach Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure erhalten.

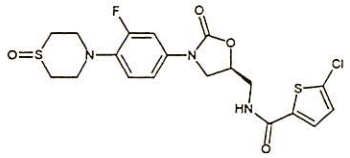
R_f (SiO_2, Essigester/Toluol 1:1) = 0.31;

Smp. 205 °C.

Die folgenden Beispiele 14 bis 16 sind Ausführungsbeispiele für den fakultativen, d.h. gegebenenfalls stattfindenden Oxidationsverfahrensschritt.

Beispiel 14

5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1-oxo-1[lambda]^4,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid



5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid (0.1 g, 0.22 mmol) aus Beispiel 3 in Methanol (0.77 ml) wird bei 0 °C zu einer Lösung von Natriumperiodat (0.05 g, 0.23 mmol) in Wasser (0.54 ml) gegeben und 3 h bei 0 °C gerührt. Anschließend gibt man 1 ml DMF hinzu und rührt 8 h bei RT. Nach Zugabe von weiteren 50 mg Natriumperiodat wird nochmals über Nacht bei RT gerührt. Man versetzt anschließend den Ansatz mit 50 ml Wasser und saugt das unlösliche Produkt ab. Man erhält nach Waschen mit Wasser und Trocknen 60 mg (58 % d. Th.) Kristalle.

Smp.: 257 °C;

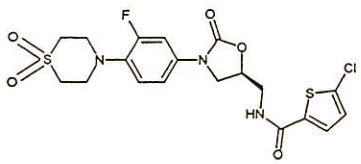
R_f (Kieselgel, Toluol/Essigester 1:1) = 0.54 (Edukt = 0.46);

IC_{50}-Wert = 1.1 µM;

MS (DCI) 489 ($M+NH_4$), Cl-Muster.

Beispiel 15

Darstellung von 5-Chloro-N-({(5S)-3-[4-(1,1-dioxo-1[lambda]^6,4-thiazinan-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid



Man versetzt 5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid aus Beispiel 3 (0.1 g, 0.22 mmol) in 3.32 ml einer Mischung von 1 Teil Wasser und 3 Teilen Aceton mit 80 mg (0.66 mmol) N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO) und 0.1 ml einer 2.5 %igen Lösung von Osmiumtetroxid in 2-Methyl-2-propanol. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und gibt nochmals 40 mg NMO hinzu. Nachdem eine weitere Nacht gerührt wurde, gibt man den Ansatz in 50 ml Wasser und extrahiert dreimal mit Essigester. Aus der organischen Phase erhält man nach Trocknen und Eindampfen 23 mg und aus der wässrigen Phase nach Absaugen des unlöslichen Feststoffs 19 mg (insges. 39% d. Th.) der Zielverbindung.

Smp.: 238 °C;

R_f (Toluol/Essigester 1:1) = 0.14 (Edukt = 0.46);

IC_{50}-Wert = 210 nM;

MS (DCI): 505 ($M+NH_4$), Cl-Muster.

Beispiel 16

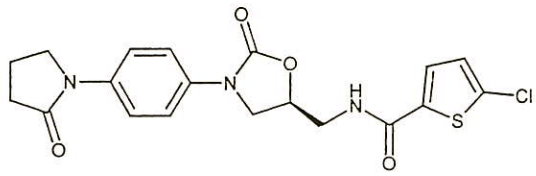
5-Chloro-N-{[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid N-oxid

5-Chloro-N-{[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid N-oxid wird durch Behandeln von 5-Chloro-N-{[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid aus Beispiel 1 mit Monoperoxyphthalsäure-Magnesiumsalz erhalten.

MS (ESI): 456 (M+H, 21%, Cl-Muster), 439 (100%).

Beispiel 17

5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid



Aus 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on (Herstellung siehe Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 209) erhält man in Analogie zu dem bekannten Syntheseschema (siehe S.J. Brickner et al., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 673) nach Umsetzung mit Benzyloxycarbonylchlorid, anschließender Reaktion mit *R*-Glycidylbutyrat, Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse in Methanol und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure schließlich das 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid. Das auf diese Weise erhaltene 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid weist einen Wert IC_{50}= 4 nM auf (Testmethode für den IC_{50}-Wert gemäß zuvor beschriebenem Beispiel A-1. a.1) „Messung der Faktor Xa-Hemmung").

Smp.: 229 °C;

R_f-Wert (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.05 (Edukt: = 0.0);

MS (ESI): 442.0 (21%, M+Na, Cl-Muster), 420.0 (72%, M+H, Cl-Muster), 302.3 (12%), 215(52%), 145 (100%);

^{1}H-NMR (d_6-DMSO, 300 MHz): 2.05 (m,2H), 2.45 (m,2H), 3.6 (t,2H), 3.77-3.85 (m,3H), 4.15(t,1H), 4.75-4.85 (m,1H), 7.2 (d,1H), 7.5 (d,2H), 7.65 (d,2H), 7.69 (d,1H), 8.96 (t,1H).

Die einzelnen Stufen der zuvor beschriebenen Synthese von Beispiel 17 mit den jeweiligen Vorstufen sind wie folgt:

4 g (22.7 mmol) 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on und 3.6 ml (28.4 mmol) N,N-Dimethylanilin werden in 107 ml Tetrahydrofuran bei -20°C langsam mit 4.27 g (25.03 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Man rührt 30 Minuten bei -20°C und lässt das Ganze anschließend auf Raumtemperatur kommen. Man gibt 0.5 l Essigester hinzu und wäscht die organische Phase mit 0.5 l gesättigter NaCl-Lösung. Man trocknet die abgetrennte organische Phase mit $MgSO_4$ und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben und abgesaugt. Man erhält 5.2 g (73.8 % d.Th.) Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbamat als helle beige Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 174°C.

Man versetzt 1.47 g (16.66 mmol) Isoamylalkohol in 200 ml Tetrahydrofuran unter Argon bei –10°C tropfenweise mit 7.27 ml einer 2.5 M Lösung von n-Butyllithium (BuLi) in Hexan, wobei weitere 8 ml der BuLi-Lösung bis zum Umschlag des hinzugesetzten Indikators N-Benzylidenbenzylamin notwendig waren. Man rührt 10 Minuten bei -10°C, kühlt auf -78°C ab und gibt langsam eine Lösung von 4.7 g (15.14 mmol) Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbamat hinzu. Anschließend gibt man nochmals bis zum Farbumschlag des Indikators nach rosa 4 ml n-BuLi-Lösung hinzu. Man rührt 10 Minuten bei -78°C und gibt 2.62 g (18.17 mmol) *R*-Glycidylbutyrat hinzu und rührt 30 Minuten bei -78°C nach.

Man lässt das Ganze über Nacht auf Raumtemperatur kommen, gibt zu dem Ansatz 200 ml Wasser und verdampft den THF-Anteil im Vakuum. Der wässrige Rückstand wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man verreibt den Rückstand mit 500 ml Diethylether und saugt die ausgefallenen Kristalle im Vakuum ab.

Man erhält 3.76 g (90 % d.Th.) (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on mit einem Schmelzpunkt von 148 °C und einem R_f-Wert (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.04 (Edukt = 0.3).

3.6 g (13.03 mmol) (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on und 2.9 g (28.67 mmol) Triethylamin werden in 160 ml Dichlormethan bei 0 °C unter Rühren vorgelegt. Man gibt 1.79 g (15.64 mmol) Methansulfonsäurechlorid unter Rühren hinzu und rührt 1.5 Stunden bei 0 °C sowie 3 h bei Raumtemperatur.

Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase nochmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Anschließend wird der Rückstand (1.67 g) in 70 ml Acetonitril gelöst, mit 2.62 g (14.16 mmol) Phthalimidkalium versetzt und in einem geschlossenen Gefäß in einem Mikrowellenofen 45 Minuten lang bei 180°C gerührt.

Der Ansatz wird von unlöslichem Rückstand abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand (1.9 g) in Methanol gelöst und mit 0.47 g (9.37 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Man kocht 2 Stunden, kühlt ab, versetzt mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und extrahiert sechsmal mit insgesamt 2 l Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Extrakte des rohen (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on werden mit $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Die Endstufe, das 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid, wird hergestellt, indem 0.32 g (1.16 mmol) des oben dargestellten (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-ons, 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.19 g; 1.16 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat (HOBT) (0.23 g, 1.51 mmol) in 7.6 ml DMF gelöst werden. Man gibt 0.29 g (1.51 mmol) N`-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.3 g (0.4 ml; 2.32 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur.

Man dampft den Ansatz im Vakuum zur Trockene ein, löst den Rückstand in 3 ml DMSO und chromatographiert auf einer RP-MPLC mit Acetonitril/Wasser/0.5 % TFA–Gradienten. Aus den passenden Fraktionen dampft

man den Acetonitrilanteil ab und saugt die ausgefallene Verbindung ab. Man erhält 0.19 g (39 % d. Th.) der Zielverbindung mit einem Smp. von 229 °C;

R_f-Wert (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.05, Edukt: = 0.0);

MS (ESI): 442.0 (21%, M+Na, Cl-Muster), 420.0 (72%, M+H, Cl-Muster), 302.3 (12%), 215(52%), 145 (100%);

^{1}H-NMR (d_6-DMSO, 300 MHz): 2.05 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 3.6 (t, 2H), 3.77-3.85 (m, 3H), 4.15(t, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 8.96 (t, 1H).

Beispiel 18

5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

Analog zu Beispiel 17 erhält man aus 4-Pyrrolidin-1-yl-anilin (Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 151) die Verbindung 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid.

IC_{50}=40 nM;

Smp.: 216 °C;

R_f-Wert (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.31 [Edukt: = 0.0].

Beispiel 19

5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

Analog erhält man aus N,N-Diethylphenyl-1,4-diamin (US-A-2 811 555; 1955) die Verbindung 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid.

IC_{50}=270 nM;

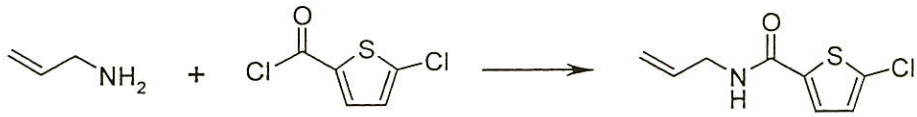
Smp.: 181 °C;

R_f-Wert (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.25 [Edukt: = 0.0].

Die folgenden Beispiele 20 bis 30 beziehen sich auf die Verfahrensvariante [B], wobei die Beispiele 20 und 21 die Darstellung von Vorstufen beschreiben.

Beispiel 20

Darstellung von *N*-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid



Zu einer eisgekühlten Lösung von 2.63 ml (35 mmol) Allylamin in 14.2 ml absolutem Pyridin und 14.2 ml absolutem THF wird 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäurechlorid (7.61 g , 42 mmol) getropft. Die Eiskühlung wird entfernt und die Mischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor im Vakuum eingeengt wird. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und der Feststoff abfiltriert. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie an Silicagel (Dichlormethan) gereinigt.

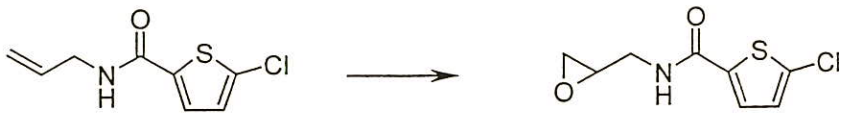
Ausbeute: 7.20 g (99 % der Theorie);

MS (DCI, NH_4): m/z (%) = 219 ($M+NH_4$, 100), 202 (M+H, 32);

HPLC: rt (%) = 3.96 min (98.9).

Beispiel 21

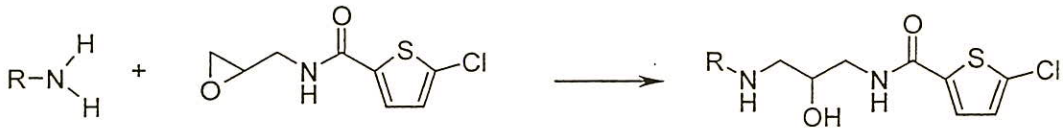
Darstellung von 5-Chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid



Eine eisgekühlte Lösung von 2.0 g (9.92 mmol) *N*-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid in 10 ml Dichlormethan wird mit meta-Chlorperbenzoesäure (3.83 g, ca. 60 %ig) versetzt. Die Mischung wird über Nacht gerührt, dabei Erwärmung auf Raumtemperatur, und anschließend mit 10% Natriumthiosulfid-Lösung gewaschen (dreimal). Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (zweimal) und mit gesättigter Natriumchlorid-

Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Produkt wird mittels Chromatographie an Silicagel (Cyclohexan/Essigester 1:1) gereinigt.
Ausbeute: 837 mg (39 % der Theorie);
MS (DCI, NH_4): m/z (%) =253 ($M+NH_4$, 100), 218 (M+H, 80);
HPLC: rt (%) = 3.69 min (ca. 80).

Allgemeine Methode zu Darstellung von substituierten *N*-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivaten ausgehend von 5-Chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid.



Zu einer Lösung von primärem Amin- oder Anilin-Derivat (1.5 bis 2.5 eq.) in 1,4-Dioxan, 1,4-Dioxan-Wasser Gemischen oder Ethanol, Ethanol-Wasser Gemischen (ca. 0.3 bis 1.0 mol/l) wird bei Raumtemperatur oder bei Temperaturen bis zu 80 °C portionsweise 5-Chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid (1.0 eq.) gegeben. Die Mischung wird 2 bis 6 Stunden gerührt, bevor eingeengt wird. Aus dem Reaktionsgemisch kann das Produkt durch Chromatographie an Silicagel (Cyclohexan-Essigester-Gemische, Dichlormethan-Methanol-Gemische oder Dichlormethan-Methano-Triethylamin-Gemische) isoliert werden.

Auf diese Weise wurden hergestellt:

Beispiel 22

***N*-[3-(Benzylamino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 325 (M+H, 100);
HPLC: rt (%) = 3.87 min (97.9).

Beispiel 23

5-Chloro-*N*-[3-(3-cyanoanilino)-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 336 (M+H, 100);

HPLC: rt (%) = 4.04 min (100).

Beispiel 24

5-Chloro-*N*-[3-(4-cyanoanilino)-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 336 (M+H, 100);

HPLC: rt (%) = 4.12 min (100).

Beispiel 25

5-Chloro-N-{3-[4-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl}-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 350 (M+H, 100);

HPLC: rt (%) = 3.60 min (95.4).

Beispiel 26

5-Chloro-N-{3-[3-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl}-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 350 (M+H, 100);

HPLC: rt (%) = 3.76 min (94.2).

Allgemeine Methode zu Darstellung von 3-substituierten 5-Chloro-*N*-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivaten ausgehend von substituierten *N*-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivaten



Zu einer Lösung von substituiertem *N*-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) in absolutem THF (ca. 0.1 mol/l) wird bei Raumtemperatur Carbodiimdazol (1.2 bis 1.8 eq.) oder ein vergleichbares Phosgenequivalent gegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur oder gegebenenfalls bei erhöhter Temperatur (bis zu 70 °C) für 2 bis 18 h gerührt, bevor im Vakuum eingeengt wird. Das Produkt kann durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan-Methanol-Gemische oder Cyclohexan-Essigester-Gemische) gereinigt werden.

Auf diese Weise wurden hergestellt:

Beispiel 27

***N*-[(3-Benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (DCI, NH_4): m/z (%) = 372 (M+Na, 100), 351 (M+H, 45);

HPLC: rt (%) = 4.33 min (100).

Beispiel 28

5-Chloro-*N*-{[3-(3-cyanophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid

MS (DCI, NH_4): m/z (%) = 362 (M+H, 42), 145 (100);

HPLC: rt (%) = 4.13 min (100).

Beispiel 29

5-Chloro-N-({3-[4-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 376 (M+H, 100);

HPLC: rt = 4.12 min

Beispiel 30

5-Chloro-N-({3-[3-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 376 (M+H, 100);

HPLC: rt = 4.17 min

Die folgenden Beispiele 31 bis 35 beziehen sich auf den fakultativen, d.h. gegebenenfalls stattfindenden Amidinierungsverfahrensschritt.

Allgemeine Methode zur Darstellung von Amidinen und Amidinderivaten ausgehend von cyanomethylphenylsubstituierten 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid Derivaten

Das jeweilige cyanomethylphenylsubstituierte 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) wird zusammen mit Triethylamin (8.0 eq.) für ein bis zwei Tage bei RT in einer gesättigten Lösung von Schwefelwasserstoff in Pyridin gerührt (ca. 0.05 – 0.1 mol/l). Das Reaktionsgemisch

wird mit Ethylacetat (EtOAc) verdünnt und mit 2 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird mit $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird in Aceton gelöst (0.01-0.1 mol/l) und mit Methyliodid (40 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 bis 5 h bei Raumtemperatur (RT) gerührt und dann im Vakuum eingeengt.

Der Rückstand wird in Methanol gelöst (0.01-0.1 mol/l) und zur Darstellung der unsubstituierten Amidine mit Ammoniumacetat (3 eq.) und Ammoniumchlorid (2 eq.) versetzt. Zur Darstellung der substituierten Amidinderivate werden primäre oder sekundäre Amine (1.5 eq.) und Essigsäure (2 eq.) zu der methanolischen Lösung gegeben. Nach 5-30 h wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an einer RP8-Kieselgel-Säule gereinigt (Wasser/Acetonitril 9/1-1/1 + 0.1% Trifluoressigsäure).

Auf diese Weise wurden hergestellt:

Beispiel 31:

N-({3-[4-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 393 (M+H, 100);

HPLC: rt = 2.63 min

Beispiel 32:

5-Chloro-N-({3-[3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 419 (M+H, 100);

HPLC: rt = 2.61 min

Beispiel 33:

5-Chloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(4-morpholinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);

HPLC: rt = 2.70 min

Beispiel 34:

5-Chloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 447 (M+H, 100);

HPLC: rt = 2.82 min

Beispiel 35:

N-({3-[3-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 393 (M+H, 100);

HPLC: rt = 2.60 min

Die in den vorangegangenen Beispielen 1-35 angegebenen IC_{50}-Werte beziehen sich auf die Testmethode „Messung der Faktor Xa-Hemmung", wie sie zuvor beschrieben ist unter dem Abschnitt A „Bewertung der physiologischen Wirksamkeit", allgemeine Testmethode a.1).

Die in den vorrangegangenen Beispielen 20-35 angegebenen HPLC-Daten wurden unter folgenden Bedingungen erhalten:

HPLC-Parameter:

Lösung A: Acetonitril, Lösung B: 0.6 g 30% ige HCl/l Wasser

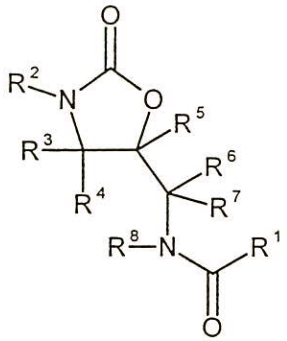
Fluss: 0.6 ml/min; Säulenofen 50°C; Säule: Symmetrie C18 2,1x150 mm

Gradient:	Zeit [min]	%A	%B	Fluss
	0	10	90	0,6
	4	90	10	0,6
	9	90	10	0,6

Die Einheit der Retentionszeiten (rt) ist Minuten.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher:

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C_1-C_6)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,

ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest R^1 ein unsubstituierter 2-Thiophenrest ist und gleichzeitig der Rest R^2 einen ein- oder mehrfach substituierten Phenylrest darstellt und gleichzeitig die Reste R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 jeweils Wasserstoff bedeuten.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; $(C_1\text{-}C_8)$-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann; $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl; $(C_1\text{-}C_8)$-Alkoxy; Imidazolinyl; $-C(=NH)NH_2$; Carbamoyl; und Mono- und Di-$(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-aminocarbonyl.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1 für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder $(C_1\text{-}C_8)$-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der $(C_1\text{-}C_8)$-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder für $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl, insbesondere für Wasserstoff, stehen.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:

$$Y\text{-}X'\text{-}(CH_2)_p\text{-}X\text{-}(CO)_n\text{-}(CH_2)_{o_1}\text{-}(CR^9R^{10})_m\text{-}(CH_2)_{o_2}\text{-}$$

wobei

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 6, vorzusgweise zwischen 1 und 3, bedeutet,

n entweder 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl zwischen 0 und 3, vorzusgweise entweder 0 oder 1, bedeutet,

o_1 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o_2 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl, vorzugsweise Methyl; $(C_1\text{-}C_4)$-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl; Hydroxy oder Fluor stehen,

X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N-R^{11} oder eine kovalente Bindung stehen,

wobei R^{11} für H; $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl, vorzugsweise Methyl, oder $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl steht,

Y für einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO_2 enthält,

wobei:

dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Halogen; (C_1-C_4)-Alkyl; $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; und $-NR^{14}R^{15}$,

wobei:

R^{12} Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeutet;

R^{13} und $R^{13'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeuten

und/oder

R^{13} und $R^{13'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann;

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder (C_1-C_5)-Alkanoyl bedeuten;

und/oder

dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Halogen; $-OR^{16}$; $=NR^{16}$; $-NR^{16}R^{17}$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ und (C_1-C_4)-Alkyl,

worin (C_1-C_4)-Alkyl gegebenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; $-NR^{16}R^{17}$ und $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$,

wobei:

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder (C_1-C_3)-Alkanoyl bedeuten;

R^{18} Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeutet;

R^{19} und $R^{19'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeuten

und/oder

R^{19} und $R^{19'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:

$$Y\text{-}X'\text{-}(CH_2)_p\text{-}X\text{-}(CO)_n\text{-}(CH_2)_{o_1}\text{-}(CR^9R^{10})_m\text{-}(CH_2)_{o_2}\text{-}$$

wobei

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 bedeutet,

n eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o_1 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o_2 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; Methyl; Methoxy; Hydroxy oder Fluor stehen,

X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N-R^{11} oder eine kovalente Bindung stehen,
wobei R^{11} für H oder Methyl steht,

Y für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO_2 enthält, insbesondere Cyclohexyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Diazepinyl, Pyrrolidinyl und Piperidinyl,

wobei:

dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten

cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Fluor; Chlor; $(C_1$-$C_4)$-Alkyl; $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; und $-NR^{14}R^{15}$,

wobei:

R^{12} Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet;

R^{13} und $R^{13'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

R^{13} und $R^{13'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl;

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder aber Acetyl bedeuten;

und/oder

dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Fluor; Chlor; -OH; $-OCH_3$; $=NR^{16}$; $-NH_2$; $-N(CH_3)_2$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ und Methyl,

worin Methyl gegebenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; $-NR^{16}R^{17}$ und $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$,

wobei:

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder Acetyl bedeuten;

R^{18} Wasserstoff, Methyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeutet;

R^{19} und $R^{19'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeuten

und/oder

R^{19} und $R^{19'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:

$$Z\text{-}(CO)_t\text{-}(CR^{20}R^{21})_s\text{-}$$

wobei:

s eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet,

t entweder 0 oder 1 bedeutet,

R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkoxy, $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl, Hydroxy oder Fluor stehen,

Z für einen Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe von Cyano; $-C(NR^{22}R^{23})=NR^{24}$; $-CO(NH)_uNR^{22}R^{23}$; und $-NR^{25}R^{26}$,

wobei:

u entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R^{22}, R^{23} und R^{24} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl oder $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, bedeuten

und/oder

R^{22} und R^{23} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe N, O, S, SO und/oder SO_2 enthalten kann;

R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl oder $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl,

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:	199 62 924.2
Anmeldetag:	24. Dezember 1999
Anmelder/Inhaber:	Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen/DE
Bezeichnung:	Substituierte Oxazolidinone und ihre Verwendung
IPC:	C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 20. September 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Nietiedt

A 9161
06/00
EDV-L

Substituierte Oxazolidinone und ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung neue Oxazolidinon-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Wirkstoffe in Arzneimitteln.

Die Blutgerinnung ist ein Schutzmechanismus des Organismus, mit dessen Hilfe Defekte in der Gefäßwand rasch und zuverlässig „abgedichtet" werden können. So kann ein Blutverlust vermieden bzw. minimiert werden. Die Blutstillung nach Gefäßverletzung erfolgt im wesentlichen durch das Gerinnungssystem, bei dem eine enzymatische Kaskade komplexer Reaktionen von Plasmaproteinen ausgelöst wird. Hierbei sind zahlreiche Blutgerinnungsfaktoren beteiligt, von denen jeder, sobald aktiviert, die jeweils nächste inaktive Vorstufe in ihre aktive Form überführt. Am Ende der Kaskade steht die Umwandlung des löslichen Fibrinogens in das unlösliche Fibrin, so dass es zu einem Blutgerinnsel kommt. Traditionell unterscheidet man bei der Blutgerinnung zwischen dem intrinsischen und extrinsischen System, die in einem abschließenden gemeinsamen Reaktionsweg münden. Hierbei kommt dem Faktor Xa, der aus dem Proenzym Faktor X gebildet wird, eine Schlüsselrolle zu, da er beide Gerinnungswege verbindet. Die aktivierte Serinprotease Xa spaltet Prothrombin zu Thrombin. Das entstandene Thrombin wiederum spaltet seinerseits Fibrinogen zu Fibrin, einem faserig-gallertigem Gerinnungsstoff. Darüber hinaus ist Thrombin ein potenter Auslöser der Thrombozytenaggregation, die ebenfalls einen erheblichen Beitrag bei der Hämostase leistet.

Die Aufrechterhaltung der normalen Hämostase – zwischen Blutung und Thrombose – unterliegt einem komplexen Regulationsmechanismus. Die unkontrollierte Aktivierung des Gerinnungssystems oder eine defekte Hemmung der Aktivierungsprozesse kann die Bildung von lokalen Thromben oder Embolien in Gefäßen (Arterien, Venen, Lymphgefäßen) oder Herzhöhlen bewirken. Dies kann zu schwerwiegenden Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen

instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlußkrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen führen; diese Erkrankungen werden im folgenden zusammenfassend auch als thromboembolische Erkrankungen bezeichnet. Darüber hinaus kann eine Hyperkoagulabilität - systemisch - bei einer Verbrauchskoagulopathie zur disseminierten intravasalen Gerinnung führen.

Diese thromboembolischen Erkrankungen sind die häufigste Ursache von Morbidität und Mortalität in den meisten industrialisierten Ländern (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 199 ff., Stichwort „Blutgerinnung"; Römpp Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwort „Blutgerinnung"; Lubert Stryer, Biochemie, Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH Heidelberg, 1990, Seiten 259 ff.).

Die aus dem Stand der Technik bekannten Antikoagulantien, d.h. Stoffe zur Hemmung oder Verhinderung der Blutgerinnung, weisen verschiedene, oftmals gravierende Nachteile auf. Eine effiziente Behandlungsmethode bzw. Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen erweist sich in der Praxis deshalb als sehr schwierig und unbefriedigend.

Für die Therapie und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen findet zum einen Heparin Verwendung, das parenteral oder subkutan appliziert wird. Aufgrund günstigerer pharmakokinetischer Eigenschaften wird zwar heutzutage zunehmend niedermolekulares Heparin bevorzugt; allerdings können auch hierdurch die im folgenden geschilderten bekannten Nachteile nicht vermieden werden, die bei der Therapierung mit Heparin bestehen. So ist Heparin oral unwirksam und besitzt nur eine vergleichsweise geringe Halbwertszeit. Da Heparin gleichzeitig mehrere Faktoren der Blutgerinnungskaskade hemmt, kommt es zu einer unselektiven Wirkung. Darüber hinaus besteht ein hohes Blutungsrisiko, insbesondere können

Hirnblutungen und Blutungen im Gastrointestinaltrakt auftreten, und es kann zu Thrombopenie, Alopecia medicomentosa oder Osteoporose kommen (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 610, Stichwort „Heparin"; Römpp Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwort „Heparin").

Eine zweite Klasse von Antikoagulantien stellen die Vitamin K-Antagonisten dar. Hierzu gehören beispielsweise 1,3-Indandione, vor allem aber Verbindungen wie Warfarin, Phenprocoumon, Dicumarol und andere Cumarin-Derivate, die unselektiv die Synthese verschiedener Produkte bestimmter Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktoren in der Leber hemmen. Durch den Wirkmechanismus bedingt, setzt die Wirkung aber nur sehr langsam ein (Latenzzeit bis zum Wirkeintritt 36 bis 48 Stunden). Die Verbindungen können zwar oral appliziert werden, aufgrund des hohen Blutungsrisikos und des engen therapeutischen Indexes ist aber eine aufwendige individuelle Einstellung und Beobachtung des Patienten notwendig. Darüber hinaus sind weitere Nebenwirkungen wie gastrointestinale Störungen, Haarausfall und Hautnekrosen beschrieben (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 292 ff., Stichwort „Cumarinderivate"; Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5. Auflage, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1985 - 1996, Stichwort „Vitamin K").

In jüngster Zeit ist ein neuer Therapieansatz für die Behandlung und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen beschrieben worden. Ziel dieses neuen Therapieansatzes ist die Inhibierung von Faktor Xa (vgl. WO-A-99/37304; WO-A-99/06371; J. Hauptmann, J. Stürzebecher, Thrombosis Research **1999**, *93*, 203; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa inhibitors by classical and combinatorial chemistry, DDT **1998**, *3*, 223; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa inhibitors, Exp. Opin. Ther. Patents **1999**, *9*, 931; B. Kaiser, Thrombin and factor Xa inhibitors, Drugs of the Future **1998**, *23*, 423; A. Uzan, Antithrombotic agents, Emerging Drugs **1998**, *3*, 189; B.-Y. Zhu, R. M. Scarborough, Curr. Opin. Card. Pulm. Ren. Inv.

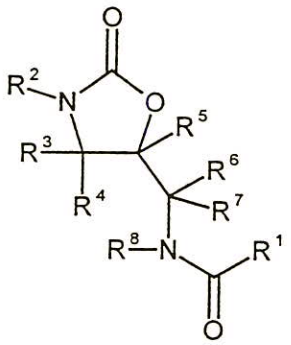
Drugs **1999**, *1 (1)*, 63). Dabei ist gezeigt worden, dass verschiedene, sowohl peptidische wie nichtpeptidische Verbindungen in Tiermodellen als Faktor Xa-Inhibitoren wirksam sind.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist nunmehr die Bereitstellung neuer Substanzen zur Bekämpfung von Erkrankungen, die eine große therapeutische Bandbreite aufweisen.

Sie sollen insbesondere zur effizienteren Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen geeignet sein und hierbei die zuvor geschilderten Nachteile des Standes der Technik – zumindest teilweise – vermeiden, wobei unter dem Begriff „thromboembolische Erkrankungen" im Sinne der vorliegenden Erfindung insbesondere schwerwiegende Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlußkrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen verstanden werden.

Weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung neuer Antikoagulantien, welche mit erhöhter Selektivität den Blutgerinnungsfaktor Xa inhibieren und hierbei die Probleme der aus dem Stand der Technik bekannten Therapiemethoden für thromboembolische Erkrankungen – zumindest teilweise – vermeiden sollen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I)



(I)

in welcher:

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff oder für (C_1-C_6)-Alkyl stehen

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,

ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest R^1 ein unsubstituierter 2-Thiophenrest ist und gleichzeitig der Rest R^2 einen ein- oder mehrfach substituierten Phenylrest darstellt und gleichzeitig die Reste R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 jeweils Wasserstoff bedeuten.

Insbesondere kann in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) der Rest

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) stehen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; (C_1-C_8)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann;

$(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl; $(C_1$-$C_8)$-Alkoxy; Imidazolinyl; $-C(=NH)NH_2$; Carbamoyl; und Mono- und Di-$(C_1$-$C_4)$-alkyl-aminocarbonyl.

Vorzugsweise kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

R^1 für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, stehen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder $(C_1$-$C_8)$-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der $(C_1$-$C_8)$-Alkylrest, vorzugsweise der Methylrest, gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können die Reste

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sein und insbesondere für Wasserstoff oder für $(C_1$-$C_6)$-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder für $(C_1$-$C_4)$-Alkyl, ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, stehen.

Der Rest R^2, d.h. organische Rest, kann insbesondere ausgewählt sein aus den im folgenden aufgeführten Substituentengruppen:

In den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kann der Rest

R^2 insbesondere für eine Gruppe der folgenden Formel stehen:

$$Y\text{-}X'\text{-}(CH_2)_p\text{-}X\text{-}(CO)_n\text{-}(CH_2)_{o_1}\text{-}(CR^9R^{10})_m\text{-}(CH_2)_{o_2}\text{-}$$

wobei:

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 6, vorzusgweise zwischen 1 und 3, bedeutet,

n entweder 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl zwischen 0 und 3, vorzusgweise entweder 0 oder 1, bedeutet,

o_1 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o_2 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; (C_1-C_4)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; (C_1-C_4)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; (C_3-C_7)-Cycloalkyl; Hydroxy oder Fluor stehen,

X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N-R^{11} oder eine kovalente Bindung stehen,

wobei R^{11} für H; (C_1-C_4)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl steht,

Y für einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO_2 enthält,

wobei:

dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls

bis zu 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Halogen; (C_1-C_4)-Alkyl; $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; und $-NR^{14}R^{15}$,

wobei:

R^{12} Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeutet;

R^{13} und $R^{13'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeuten

und/oder

R^{13} und $R^{13'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann;

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder (C_1-C_5)-Alkanoyl bedeuten;

und/oder

vorzugsweise Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, bedeuten, wobei (C_1-C_4)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C_1-C_6)-Alkoxy substituiert sein können;

8. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest „A" für (C_6-C_{14})-Aryl, vorzugsweise für (C_6-C_{10})-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest „B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D" für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO_2, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M" für –NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, -O-, $-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A", „B" und „D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C_1-C_6)-Alkanoyl; (C_3-C_7)-Cycloalkanoyl; (C_6-C_{14})-Arylcarbonyl; (C_5-C_{10})-Heteroarylcarbonyl; (C_1-C_6)-Alkanoyloxymethyloxy; $-COOR^{27}$; $-SO_2R^{27}$; $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; $-OR^{30}$; $-NR^{30}R^{31}$, (C_1-C_6)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; $-OR^{27}$; $-NR^{28}R^{29}$; $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ und $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R^{27}, R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeuten,

und/oder

R^{27} und R^{28} bzw. R^{27} und R^{29} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl, (C_1-C_4)-Hydroxyalkyl, (C_1-C_4)-Aminoalkyl, Di-(C_1-C_4)-alkylamino-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-Alkanoyl, (C_6-C_{14})-Arylcarbonyl, (C_5-C_{10})-Heteroarylcarbonyl, (C_1-C_4)-Alkylaminocarbonyl oder $-CH_2C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$ bedeuten.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass

R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest „A" für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

der Rest „B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D" für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO_2, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M" für –NH-, -O-, -NH-CH_2-, -CH_2-NH-, -OCH_2-, -CH_2O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A", „B" und „D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C_1-C_3)-Alkanoyl; (C_6-C_{10})-Arylcarbonyl; (C_5-C_6)-Heteroarylcarbonyl; (C_1-C_3)-Alkanoyloxymethyloxy; -$C(NR^{27}R^{28})$=NR^{29}; -$CONR^{28}R^{29}$; -$SO_2NR^{28}R^{29}$; -OH; -$NR^{30}R^{31}$; (C_1-C_4)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei (C_1-C_4)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH_3; -$NR^{28}R^{29}$; -$CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ und -$C(NR^{27}R^{28})$=NR^{29},

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R^{27}, R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

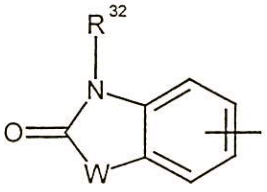
R^{27} und R^{28} bzw. R^{27} und R^{29} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl, (C_1-C_4)-

Hydroxyalkyl, (C_1-C_4)-Aminoalkyl, Di-(C_1-C_4)-alkylamino-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_3)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten.

10. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:



,

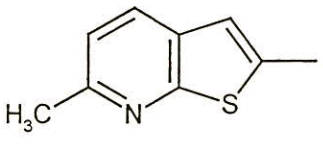
wobei

R^{32} für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder Methyl, und

W für S, NH oder O, vorzugsweise für S, steht.

11. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

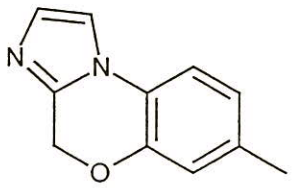
R^2 eine Gruppe der folgenden Formel



ist.

12. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R^2 eine Gruppe der folgenden Formel

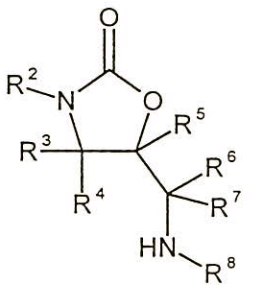


ist.

13. Verfahren zur Herstellung von substituierten Oxazolidinonen gemäß Ansprüchen 1 bis 12, wobei man

entweder gemäß einer Verfahrensalternative

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

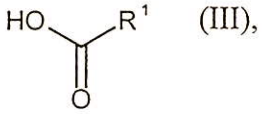


(II),

in welcher

die Reste R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)



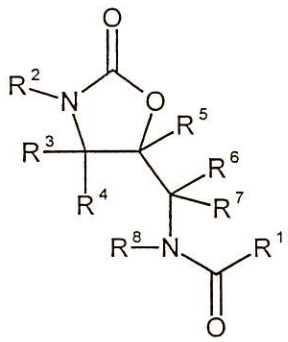
(III),

in welcher

der Rest R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

oder aber mit den entsprechenden Carbonsäurehalogeniden, vorzugsweise Carbonsäurechloriden, oder aber mit den entsprechenden symmetrischen oder gemischten Carbonsäureanhydriden der zuvor definierten Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart eines Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzes und/oder einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

in welcher

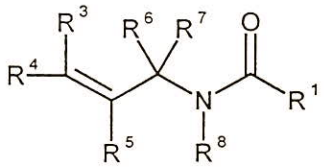
die Reste R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

302

umsetzt,

oder aber gemäß einer Verfahrensalternative

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

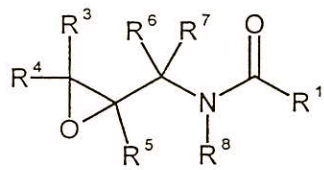


(IV),

in welcher

die Reste R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit einem geeigneten selektiven Oxidationsmittel in einem inerten Lösungsmittel in das entsprechenden Epoxid der allgemeinen Formel (V)



(V),

in welcher

die Reste R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

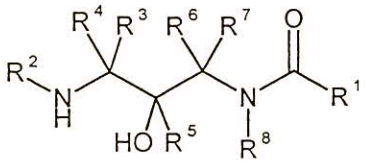
und durch Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators mit einem Amin der allgemeinen Formel (VI)

$$R^2\text{-}NH_2 \qquad \text{(VI)},$$

in welcher

der Rest R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



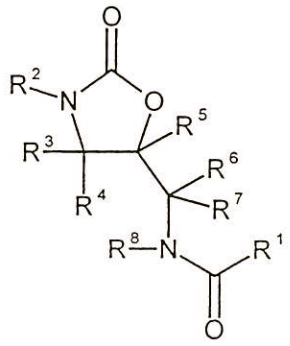
(VII),

in welcher

die Reste R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt und

anschließend in inertem Lösungsmittel in Anwesenheit von Phosgen oder Phosgenäquivalenten wie z. B. Carbonyldiimidazol (CDI) zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

in welcher

die Reste R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

cyclisiert,

wobei sich - sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] - für den Fall, daß R^2 einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Gruppe von N und S enthält, eine Oxidation mit einem selektiven Oxidationsmittel zum entsprechenden Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid anschließen kann

und/oder

wobei sich - sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] - für den Fall, daß das auf diese Weise hergestellte Verbindung eine Cyanogruppe im Molekül aufweist, eine Amidinierung dieser Cyanogruppe mit den üblichen Methoden anschließen kann.

14. Substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

15. Substituierte Oxazolidinone der allgemeien Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlußkrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.

16. Substituierte Oxazolidinone der allgemeien Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die durch Inhibierung von Faktor Xa positiv beeinflusst werden.

17. Substituierte Oxazolidinone der allgemeien Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC).

18. Substituierte Oxazolidinone der allgemeien Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen wie Atherosklerose; Arthritis; Alzheimer'sche Erkrankung oder Krebs.

19. Substituierte Oxazolidinone der allgemeien Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Verhinderung der Blutkoagulation *ex vivo*, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

20. Arneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens ein substituiertes Oxazolidinon der Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 sowie ein oder mehrere pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- oder Trägerstoffe.

21. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlußkrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.

22. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20 oder 21 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die durch Inhibierung von Faktor Xa positiv beeinflusst werden.

23. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20 zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC).

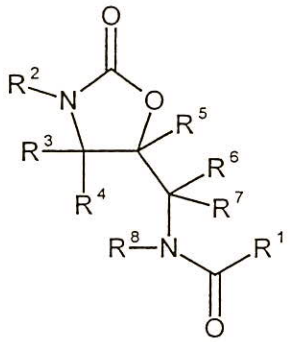
24. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen wie Atherosklerose; Arthritis; Alzheimer'sche Erkrankung oder Krebs.

25. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20 zur Verhinderung der Blutkoagulation *ex vivo*, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

307
310

26. Verwendung von substituierten Oxazolidinonen der Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

27. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher:

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

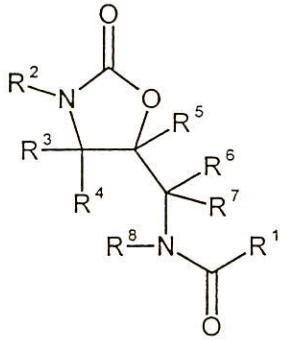
R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff oder für (C_1-C_6)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs

zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlußkrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.

28. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher:

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

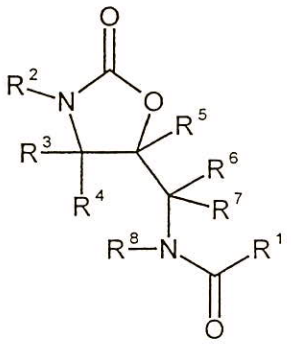
R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C_1-C_6)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs

zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die durch Inhibierung von Faktor Xa positiv beeinflusst werden.

309
312

29. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher:

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und

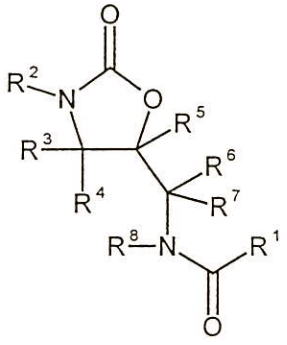
für Wasserstoff oder für (C_1-C_6)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs

zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC).

310
313

30. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher:

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und

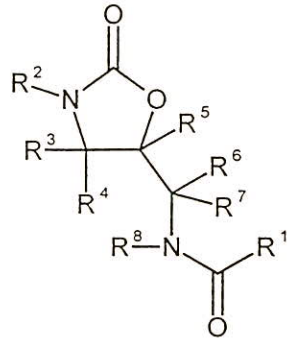
für Wasserstoff oder für (C_1-C_6)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs

zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen wie Atherosklerose; Arthritis; Alzheimer'sche Erkrankung oder Krebs.

311 314

31. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher:

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

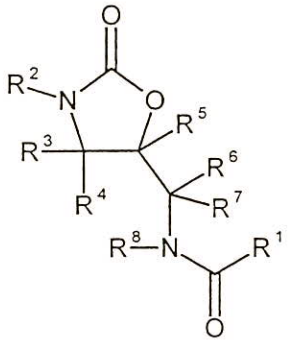
R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C_1-C_6)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs

zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Verhinderung der Blutkoagulation *ex vivo*, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

312 215

32. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher:

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C_1-C_6)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs

zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Inhibierung von Faktor Xa.

33. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; $(C_1\text{-}C_8)$-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann; $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl; $(C_1\text{-}C_8)$-Alkoxy; Imidazolinyl; $-C(NH)NH_2$; Carbamoyl; und Mono- und Di-$(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-aminocarbonyl.

34. Verwendung nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R^1 für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder $(C_1\text{-}C_8)$-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der $(C_1\text{-}C_8)$-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann.

35. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder für $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl, insbesondere für Wasserstoff, stehen.

36. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:

$$Y\text{-}X'\text{-}(CH_2)_p\text{-}X\text{-}(CO)_n\text{-}(CH_2)_{o_1}\text{-}(CR^9R^{10})_m\text{-}(CH_2)_{o_2}\text{-}$$

wobei

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 6, vorzusgweise zwischen 1 und 3, bedeutet,

n entweder 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl zwischen 0 und 3, vorzusgweise entweder 0 oder 1, bedeutet,

o_1 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o_2 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; (C_1-C_4)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; (C_1-C_4)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; (C_3-C_7)-Cycloalkyl; Hydroxy oder Fluor stehen,

X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N-R^{11} oder eine kovalente Bindung stehen,

wobei R^{11} für H; (C_1-C_4)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl steht,

Y für einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO_2 enthält,

wobei:

dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Halogen; $(C_1$-$C_4)$-Alkyl; $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; und $-NR^{14}R^{15}$,

wobei:

R^{12} Wasserstoff, $(C_1$-$C_4)$-Alkyl oder $(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl bedeutet;

R^{13} und $R^{13'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, $(C_1$-$C_4)$-Alkyl oder $(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl bedeuten

und/oder

R^{13} und $R^{13'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann;

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, $(C_1$-$C_4)$-Alkyl, $(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl oder $(C_1$-$C_5)$-Alkanoyl bedeuten;

und/oder

dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Halogen; $-OR^{16}$; $=NR^{16}$; $-NR^{16}R^{17}$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ und (C_1-C_4)-Alkyl,

worin (C_1-C_4)-Alkyl gegebenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; $-NR^{16}R^{17}$ und $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$,

wobei:

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder (C_1-C_3)-Alkanoyl bedeuten;

R^{18} Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeutet;

R^{19} und $R^{19'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeuten

und/oder

R^{19} und $R^{19'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann.

37. Verwendung nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:

$$Y\text{-}X'\text{-}(CH_2)_p\text{-}X\text{-}(CO)_n\text{-}(CH_2)_{o_1}\text{-}(CR^9R^{10})_m\text{-}(CH_2)_{o_2}\text{-}$$

wobei

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 bedeutet,

n eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o_1 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o_2 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; Methyl; Methoxy; Hydroxy oder Fluor stehen,

X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N-R^{11} oder eine kovalente Bindung stehen,
wobei R^{11} für H oder Methyl steht,

Y für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO_2 enthält, insbesondere Cyclohexyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Diazepinyl, Pyrrolidinyl und Piperidinyl,

wobei:

dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten

cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Fluor; Chlor; $(C_1$-$C_4)$-Alkyl; $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; und $-NR^{14}R^{15}$,

wobei:

R^{12} Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet;

R^{13} und $R^{13'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

R^{13} und $R^{13'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl;

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder aber Acetyl bedeuten;

und/oder

dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Fluor; Chlor; -OH; $-OCH_3$; $=NR^{16}$; $-NH_2$; $-N(CH_3)_2$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ und Methyl,

worin Methyl gegebenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; $-NR^{16}R^{17}$ und $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$,

wobei:

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, $(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl oder Acetyl bedeuten;

R^{18} Wasserstoff, Methyl oder $(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl bedeutet;

R^{19} und $R^{19'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder $(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl bedeuten

und/oder

R^{19} und $R^{19'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl.

38. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:

$$Z\text{-}(CO)_t\text{-}(CR^{20}R^{21})_s\text{-}\ ,$$

wobei:

s eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet,

t entweder 0 oder 1 bedeutet,

R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkoxy, $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl, Hydroxy oder Fluor stehen,

Z für einen Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe von Cyano; $-C(NR^{22}R^{23})=NR^{24}$; $-CO(NH)_uNR^{22}R^{23}$; und $-NR^{25}R^{26}$,

wobei:

u entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R^{22}, R^{23} und R^{24} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl oder $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, bedeuten,

und/oder

R^{22} und R^{23} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe N, O, S, SO und/oder SO_2 enthalten kann;

R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl oder $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl,

vorzugsweise Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, bedeuten, wobei (C_1-C_4)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C_1-C_6)-Alkoxy substituiert sein können;

39. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest „A" für (C_6-C_{14})-Aryl, vorzugsweise für (C_6-C_{10})-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest „B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D" für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO_2, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

322

der Rest „M“ für –NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, -O-, $-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C_1-C_6)-Alkanoyl; (C_3-C_7)-Cycloalkanoyl; (C_6-C_{14})-Arylcarbonyl; (C_5-C_{10})-Heteroarylcarbonyl; (C_1-C_6)-Alkanoyloxymethyloxy; $-COOR^{27}$; $-SO_2R^{27}$; $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; $-OR^{30}$; $-NR^{30}R^{31}$, (C_1-C_6)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; $-OR^{27}$; $-NR^{28}R^{29}$; $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ und $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R^{27}, R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeuten

und/oder

R^{27} und R^{28} bzw. R^{27} und R^{29} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl, (C_1-C_4)-Hydroxyalkyl, (C_1-C_4)-Aminoalkyl, Di-(C_1-C_4)-alkylamino-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-Alkanoyl, (C_6-C_{14})-Arylcarbonyl, (C_5-C_{10})-Heteroarylcarbonyl, (C_1-C_4)-Alkylaminocarbonyl oder $-CH_2C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$ bedeuten.

40. Verwendung nach Anspruch 39, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,
A-M-,
D-M-A-,
B-M-A-,
B-,
B-M-,
B-M-B-,
D-M-B-,

wobei:

der Rest „A" für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

der Rest „B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D" für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO_2, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M“ für –NH-, -O-, -NH-CH_2-, -CH_2-NH-, -OCH_2-, -CH_2O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C_1-C_3)-Alkanoyl; (C_6-C_{10})-Arylcarbonyl; (C_5-C_6)-Heteroarylcarbonyl; (C_1-C_3)-Alkanoyloxymethyloxy; -$C(NR^{27}R^{28})$=NR^{29}; -$CONR^{28}R^{29}$; -$SO_2NR^{28}R^{29}$; -OH; -$NR^{30}R^{31}$; (C_1-C_4)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei (C_1-C_4)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH_3; -$NR^{28}R^{29}$; -$CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ und -$C(NR^{27}R^{28})$=NR^{29},

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R^{27}, R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

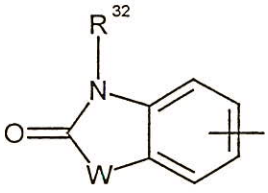
R^{27} und R^{28} bzw. R^{27} und R^{29} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebundnen sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl, (C_1-C_4)-

Hydroxyalkyl, $(C_1$-$C_4)$-Aminoalkyl, Di-$(C_1$-$C_4)$-alkylamino-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(C_1$-$C_3)$-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten.

41. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:



,

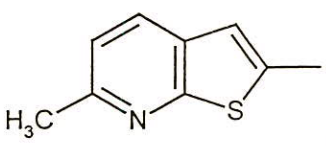
wobei

R^{32} für Wasserstoff oder $(C_1$-$C_4)$-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder Methyl, und

W für S, NH oder O, vorzugsweise für S, steht.

42. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R^2 eine Gruppe der folgenden Formel

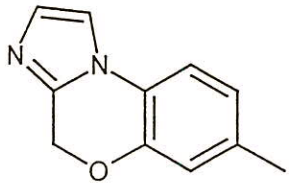


ist.

326
329

43. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R^2 eine Gruppe der folgenden Formel



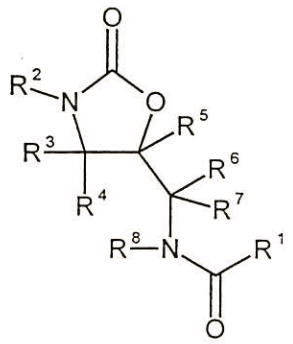
ist.

327

Zusammenfassung

Substituierte Oxazolidinone und ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Es werden neue Oxazolidinonderivate der allgemeinen Formel (I)



(I),

Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittelwirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen beschrieben.

328 331

TRADUCCION: Se traduce la carátula, la descripción y las reivindicaciones anexas a una copia de la solicitud de patente Alemana No. 199 62 924.2 escrita en Alemán, para el invento denominado: **OXAZOLIDINONAS SUBSTITUIDAS Y SU USO.**

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

(emblema)

CERTIFICADO DE PRIORIDAD REFERENTE A LA PRESENTACION DE UNA SOLICITUD DE PATENTE

Expediente No.	:	199 62 924.2
Fecha de presentación	:	24 DE DICIEMBRE DE 1999
Nombre del Solicitante	:	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT Leverkusen/Alemania.
Título del Invento	:	OXAZOLIDINONAS SUBSTITUIDAS Y SU USO
Clasificación	:	C07 D y A61K

Las piezas anexas son una reproducción fiel y exacta de la documentación original de esta solicitud.

Munich, el día 20 de Septiembre de 2000

OFICINA ALEMANA DE PATENTES Y MARCA

El Presidente

Por Delegación

((firma ilegibble))

Nietiedt

Cinta tricolor y Sello de Oblea

LeA 34 122 STR

Oxazolidinonas substituidas y su uso

La presente invención se refiere al campo de la coagulación sanguínea. En especial la presente invención se refiere a nuevos derivados de oxazolidinona, a procedimientos para su preparación así como a su uso como principio activo en medicamentos.

La coagulación sanguínea es un mecanismo de protección del organismo mediante el cual se pueden "sellar" de forma rápida y fiable defectos en la pared vascular. De este modo puede evitarse o minimizarse una pérdida de sangre. La hemostasia tras una herida vascular se realiza esencialmente por el sistema de coagulación, en el que se desencadena una cascada enzimática de reacciones complejas de proteínas del plasma. En esto intervienen numerosos factores de coagulación sanguínea, de los cuales cada uno, tan pronto se activa, transforma al siguiente precursor inactivo en su forma activa. Al final de la cascada resulta la transformación del fibrinógeno soluble en la fibrina insoluble, de modo que se forma un coágulo sanguíneo. Tradicionalmente, en la coagulación sanguínea se diferencia entre el sistema intrínseco y el sistema extrínseco que confluyen en una ruta de reacción final común. A este respecto el factor Xa, que se forma a partir

de la proenzima factor X, desempeña un papel clave, pues une ambas rutas de coagulación. La serinproteasa Xa activada disocia la protrombina en trombina. La trombina formada disocia a su vez el fibrinógeno en fibrina, una substancia coagulante gelatinosa fibrosa. Además de ello, la trombina es un potente desencadenante de la agregación de los trombocitos que contribuye igualmente de forma notable a la hemostasis.

El mantenimiento de la hemostasis normal - entre hemorragia y trombosis - está sujeto a un complejo mecanismo de regulación. La activación descontrolada del sistema de coagulación o una inhibición defectuosa del proceso de activación puede producir la formación de trombos o embolias locales en vasos (arterias, venas, vasos linfáticos) o cavidades cardiacas. Esto puede conducir a enfermedades graves como infarto cardiaco, angina de pecho (incluida la angina inestable), reoclusiones y reestenosis tras una angioplastia o bypass aortocoronario, apoplejía cerebral, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas; estas enfermedades se denominan en lo sucesivo también colectivamente como enfermedades tromboembólicas. Además de esto, una hipercoagulabilidad - sistémica - puede conducir en una coagulopatía de consumo a la

coagulación intravascular diseminada.

Estas enfermedades tromboembólicas son la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en la mayoría de los paises industriales (Pschyrembel, Klinishes Wörterbuch, 257ª edición, 1994, Walter de Gruyter Verlag, página 199 y sigs., entrada "Blutgerinnung"; Römpp Lexikon Chemie, versión 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, entrada "Blutgerinnung"; Lubert Stryer, Biochemie, Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH Heidelberg, 1990, páginas 259 y sigs.).

Los anticoagulantes conocidos del estado de la técnica, es decir substancias para la inhibición o prevención de la coagulación sanguínea, presentan diversos, frecuentemente gravosos, inconvenientes. Un método de tratamiento o profilaxis eficiente de las enfermedades tromboembólicas resulta en la práctica por consiguiente muy dificil e insatisfactorio.

Para la terapia y profilaxis de enfermedades tromboembólicas se utiliza una heparina que se administra parenteral o subcutáneamente. Debido a las propiedades farmacocinéticas más adecuadas actualmente se prefiere ciertamente cada vez más la heparanina de bajo peso molecular; sin embargo, tampoco así pueden evitarse los inconvenientes conocidos descritos más adelante que presenta la terapia con heparina. Así, la heparina es

oralmente inactiva y posee solamente un tiempo de semivida comparativamente bajo. Puesto que la heparina inhibe simultáneamente varios factores de la cascada de coagulación resulta una actividad no selectiva. Además de esto existe un elevado riesgo de hemorragia, en especial pueden producirse hemorragias cerebrales y hemorragias en el tracto intestinal y esto puede conducir a trombopenia, alopecia medicamentosa u osteoporosis (Pschyrembel, Klinishes Wörterbuch, 257ª edición, 1994, Walter de Gruyter Verlag, página 610, entrada "Heparin"; Römpp Lexikon Chemie, versión 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, entrada "Heparin").

Una segunda clase de anticoagulantes la representan los antagonistas de la vitamina K. A estos pertenecen pertenecen por ejemplo las 1,3-indanodionas, pero ante todo compuestos como la warfarina, el fenprocoumon, el dicumarol y otros derivados de la cumarina, que inhiben en el hígado de forma no selectiva la síntesis de distintos productos que son factores de coagulación dependientes de la vitamina K característicos. Pero debido al mecanismo de acción, la actividad tiene lugar solo muy lentamente (tiempo de latencia hasta el comienzo del efecto de 36 a 48 horas). Los compuestos pueden aplicarse ciertamente por vía oral, pero debido al elevado riesgo de hemorragia y del estrecho índice terapéutico es necesario un costoso

ajuste personal y observación del paciente. Además de esto, se han descrito otros efectos secundarios como trastornos intestinales, caida del cabello y necrosis cutánea (Pschyrembel, Klinishes Wörterbuch, 257ª edición, 1994, Walter de Gruyter Verlag, página 292 y sigs., entrada "Cumarinderivate"; Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5ª edición, VCH Verlagsgessellschaft, Weinheim, 1985-1996, entrada "Vitamin K").

Recientemente se ha descrito un nuevo principio terapéutico para el tratamiento y profilaxis de enfermedades tromboembólicas. El objetivo de este nuevo principio terapéutico es la inhibición del factor Xa (véanse los documentos WO-A-99/37304; WO-A-99/06371; y J. Hauptmann, J. Stürzebecher, Thrombosis Research **1999**, *93*, 203; F. Al-Obeidi, J.A. Ostrem, Factor Xa inhibitors by classical and combinatorial chemistry, DDT **1988**, *3*, 223; F. Al-Obeidi, J.A. Ostrem, Factor Xa inhibitors, Exp. Opin. Ther. Patents **1999**, *9*, 931; B. Kaiser, Thrombin and factor Xa inhibitors, Drugs of the Future **1998**, *23*, 423; A. Uzan, Antithrombotic agents, Emerging Drugs **1998**, *3*, 189; B.-Y. Zhu, R.M. Scarborough, Curr Opin. Card. Pulm. Ren. Inv. Drugs **1999**, *1(1)*, 63). A este respecto se ha indicado que diversos compuestos, tanto peptídicos como no peptídicos, son activos como inhibidores del factor Xa en

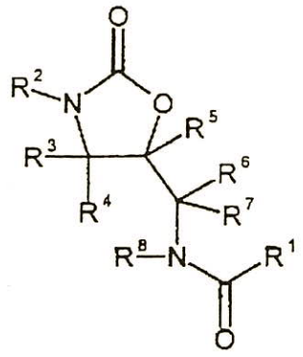
modelos animales.

Es ahora objetivo de la presente invención proporcionar nuevas substancias para combatir enfermedades que presenten un amplio espectro terapéutico.

En especial deben ser adecuadas para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades tromboembólicas y obviar a este respecto - al menos parcialmente - los inconvenientes expuestos anteriormente del estado de la técnica, entendiéndose por el término de "enfermedades tromboembólicas" en el sentido de la presente invención en especial enfermedades graves como infarto cardiaco, angina de pecho (incluida la angina inestable), reoclusiones y reestenosis tras una angioplastia o bypass aortocoronario, apoplejía cerebral, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar nuevos anticoagulantes que inhiban con mayor selectividad el factor de coagulación sanguínea Xa y que puedan evitar de este modo - al menos parcialmente - los problemas de los métodos terapéuticos para enfermedades tromboembólicas conocidas del estado de la técnica.

Son por consiguiente objeto de la presente invención oxazolidinonas substituidas de fórmula general (I)



(I),

en la que

R^1 representa tiofeno (tienilo) dado el caso benzocondensado, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido;

R^2 representa un resto orgánico discrecional;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6

así como sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

exceptuados sin embargo los compuestos de fórmula general (I) en los que el resto R^1 es un resto 2-tiofeno no substituido y al mismo tiempo el resto R^2 representa un resto fenilo mono o polisubstituido y al mismo tiempo los restos R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 significan respectivamente hidrógeno.

En especial, en los compuestos de la fórmula general (I) anterior el resto

R^1 puede representar tiofeno (tienilo) dado el caso

benzocondensado, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido con un resto del grupo de halógeno; ciano; nitro; alquilo C_1-C_6, que dado el caso puede estar a su vez mono o polisubstituido con halógeno; cicloalquilo C_3-C_7; alcoxi C_1-C_3; imidazolinilo; -$C(=NH)NH_2$; carbamoílo; y mono y di-(alquil C_1-C_4)-aminocarbonilo.

Preferiblemente, en los compuestos de la fórmula general (I) el resto

R^1 representa tiofeno (tienilo), especialmente 2-tiofeno, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido con halógeno, preferiblemente cloro o bromo, o alquilo C_1-C_6, preferiblemente metilo, pudiendo estar el resto alquilo C_1-C_6, preferiblemente el resto metilo, a su vez dado el caso mono o polisubstituido con halógeno, preferiblemente flúor.

En los compuestos de fórmula general (I) los restos R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan en especial hidrógeno o alquilo C_1-C_6, preferiblemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4, con muy especial preferencia hidrógeno.

El resto R^2, es decir el resto orgánico, puede escogerse en especial entre los grupos substituyentes indicados a continuación:

En los compuestos de fórmula general (I) el resto R^2 puede representar en especial un grupo de la fórmula siguiente:

$$Y\text{-}X'\text{-}(CH_2)_p\text{-}X\text{-}(CO)_n\text{-}(CH_2)_{o1}\text{-}(CR^9R^{10})_m\text{-}(CH_2)_{o2}\text{-}$$

en la que

m significa un número entero entre 0 y 6, preferiblemente entre 1 y 3,

n significifica 0 ó 1,

p significa un número entero entre 0 y 3, preferiblemente 0 ó 1,

o1 significa el número entero 0 ó 1,

o2 significa el número entero 0 ó 1,

R^9 y R^{10} son iguales o distintos y representan hidrógeno; alquilo C_1-C_4, preferiblemente metilo; alcoxi C_1-C_4, preferiblemente metoxi; cicloalquilo C_3-C_7; hidroxi o flúor,

X y X' son iguales o distintos y representan O; N-R^{11} o un enlace covalente,

representando R^{11} H; alquilo C_1-C_4, preferiblemente metilo o cicloalquilo C_3-C_7,

Y representa un resto de hidrocarburo cíclico de 3 a 7 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que dado el caso contiene 1 a 3 heteroátomos y/o hetero-

miembros de cadena iguales o distintos del grupo de N, O, S, SO y SO_2,

pudiendo estar este resto Y dado el caso substituido con un resto de hidrocarburo cíclico aromático de 5 a 6 eslabones o con uno de 3 a 7 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que dado el caso contiene hasta 3 heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S y pudiendo estar este dado el caso substituido a su vez con un resto del grupo de ciano; hidroxi; halógeno; alquilo C_1-C_4, $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; y $-NR^{14}R^{15}$,

en los que:

R^{12} significa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7;

R^{13} y $R^{13'}$ son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7;

y/o

R^{13} y $R^{13'}$ junto con el átomo de N al que están unidos forman un

heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos de la serie de N, O y/o S;

R^{14} y R^{15} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7 o alcanoílo C_1-C_5;

y/o

este resto Y además puede estar dado el caso substituido con un resto del grupo de oxo; ciano; tiono; halógeno; $-OR^{16}$; $=NR^{16}$; $-NR^{16}R^{17}$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ y alquilo C_1-C_4,

pudiendo estar el alquilo C_1-C_4 dado el caso substituido a su vez con un resto del grupo de hidroxi; ciano; $-NR^{16}R^{17}$ y $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$,

en los que:

R^{16} y R^{17} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7 o alcanoílo C_1-C_3;

R^{18} significa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7;

R^{19} y $R^{19'}$ son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7;

y/o

R^{19} y $R^{19'}$ junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos de la serie de N, O y/o S.

Son especialmente preferidos compuestos de fórmula general (I) en los que el resto

R^2 representa un grupo de la fórmula siguiente:

$$Y\text{-}X'\text{-}(CH_2)_p\text{-}X\text{-}(CO)_n\text{-}(CH_2)_{o1}\text{-}(CR^9R^{10})_m\text{-}(CH_2)_{o2}\text{-}$$

en la que

m significa un número entero entre 0 y 3,

n significifica el número entero 0 ó 1,

p significa el número entero 0 ó 1,

o1 significa el número entero 0 ó 1,

o2 significa el número entero 0 ó 1,

R^9 y R^{10} son iguales o distintos y representan hidrógeno; metilo; metoxi; hidroxi o flúor,

X y X' son iguales o distintos y representan O; N-R^{11} o un enlace covalente,

representando R^{11} H o metilo,

Y representa un resto de hidrocarburo cíclico saturado de 5 a 7 eslabones, que dado el caso contiene 1 a 2 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena iguales o distintos del grupo de N, O, S, SO y SO_2, en especial ciclohexilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, diazepinilo, pirrolidinilo y piperidinilo,

pudiendo estar este resto Y dado el caso substituido con un resto de hidrocarburo cíclico aromático de 5 a 6 eslabones o con uno saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones, que dado el caso contiene hasta 2 heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S y

pudiendo estar este dado el caso substituido a su vez con un resto del grupo de ciano; hidroxi; flúor; cloro; alquilo C_1-C_4, $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; y $-NR^{14}R^{15}$,

en los que:

R^{12} significa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

R^{13} y $R^{13'}$ son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

y/o

R^{13} y $R^{13'}$ junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos de la serie de N, O y/o S, en especial piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo;

R^{14} y R^{15} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo o también acetilo;

y/o

este resto Y además puede estar dado el

caso substituido con un resto del grupo de oxo; ciano; tiono; flúor; cloro; -OH; $-OCH_3$; $=NR^{16}$; $-NH_2$; $-N(CH_3)_2$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ y metilo,

pudiendo estar el metilo dado el caso substituido a su vez con un resto del grupo de hidroxi; ciano; $-NR^{16}R^{17}$ y $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$,

en los que:

R^{16} y R^{17} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, metilo, cicloalquilo C_3-C_7 o acetilo;

R^{18} significa hidrógeno, metilo o cicloalquilo C_3-C_7;

R^{19} y $R^{19'}$ son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, metilo o cicloalquilo C_3-C_7;

y/o

R^{19} y $R^{19'}$ junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos de la serie de

N, O y/o S, en especial piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.

Igualmente en los compuestos de fórmula general (I) el resto

R^2 puede representar un grupo de la fórmula siguiente:

$$Z-(CO)_t-(CR^{20}R^{21})_s-$$

en la que:

s significa un número entero entre 1 y 6,

t significa 0 ó 1,

R^{20} y R^{21} son iguales o distintos y representan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7, hidroxi o flúor,

Z representa un resto escogido del grupo de ciano, $-C(NR^{22}R^{23})=NR^{24}$; $-CO(NH)_uNR^{22}R^{23}$; y $-NR^{25}R^{26}$,

en los que:

u significa 0 ó 1, preferiblemente 0, y

R^{22}, R^{23} y R^{24} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7, preferiblemente hidrógeno o metilo,

y/o

R^{22} y R^{23} junto con el átomo de N al que

están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de N, O, S, SO y/o SO_2;

R^{25} Y R^{26} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7, preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo, pudiendo estar el alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7 a su vez dado el caso substituidos con hidroxi o alcoxi C_1-C_6.

Además, en los compuestos de fórmula general (I) el resto

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

el resto "A" representa arilo C_6-C_{14},

preferiblemente arilo C_6-C_{10}, en especial fenilo o naftilo, con muy especial preferencia fenilo;

el resto "B" representa un heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene hasta 3 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena, en especial hasta 2 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena, de la serie de S, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "D" representa un heterociclo de 4 a 7 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que contiene hasta tres heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de S, SO, SO_2, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "M" representa -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, -O-, $-NH-CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, -CONH-, -NH-CO-, -COO-, -OOC-, -S-, o representa un enlace covalente;

pudiendo estar los grupos "A", "B" y "D" anteriormente definidos dado el caso respectivamente mono o polisubstituidos con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; nitro; carbamoílo; piridilo; alcanoílo C_1-C_6; cicloalcanoílo C_3-C_7; arilcarbonilo C_6-C_{14}; heteroarilcarbonilo C_5-C_{10}; alcanoiloxi C_1-C_6-metiloxi, $-COOR^{27}$; $-SO_2R^{27}$; -

$C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; $-OR^{30}$; $-NR^{30}R^{31}$, alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7,

pudiendo estar el alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 a su vez dado el caso substituidos con un resto del grupo de ciano; $-OR^{27}$; $-NR^{28}R^{29}$; $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ y $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

en los que:

v significa 0 ó 1 y

R^{27}, R^{28} y R^{29} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7,

y/o

R^{27} y R^{28} o R^{27} y R^{29} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones con hasta tres, preferiblemente hasta dos, heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

R^{30} y R^{31} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7, alquilsulfonilo C_1-C_4, hidroxialquilo

C_1-C_4, aminoalquilo C_1-C_4, di-(alquilamino C_1-C_4)-alquilo C_1-C_4, alcanoílo C_1-C_4; arilcarbonilo C_6-C_{14}; heteroarilcarbonilo C_5-C_{10}; alquilaminocarbonilo C_1-C_4 o -$CH_2C(NR^{27}R^{28})=R^{29}$.

Son igualmente preferidos compuestos de fórmula general (I) en los que el resto

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

el resto "A" representa fenilo o naftilo, en especial fenilo;

el resto "B" representa un heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene hasta 2 heteroátomos de la serie de S, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "D" representa un heterociclo de 5 ó 6 eslabones, saturado o parcialmente insaturado,

que contiene hasta dos heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de S, SO, SO_2, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "M" representa -NH-, -O-, $-NH-CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, -CONH-, -NH-CO- o representa un enlace covalente;

pudiendo estar los grupos "A", "B" y "D" anteriormente definidos dado el caso respectivamente mono o polisubstituidos con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; piridilo; alcanoílo C_1-C_3; arilcarbonilo C_5-C_6; heteroarilcarbonilo C_5-C_6; alcanoiloxi C_1-C_3-metiloxi; $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; -OH; $-NR^{30}R^{31}$; alquilo C_1-C_4; y ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

pudiendo estar el alquilo C_1-C_4 y ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo a su vez dado el caso substituidos con un resto del grupo de ciano; -OH; $-OCH_3$; $-NR^{28}R^{29}$; $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ y $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

en los que:

v significa 0 ó 1, preferiblemente 0, y

R^{27}, R^{28} y R^{29} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o ciclopropilo,

ciclopentilo o ciclohexilo,

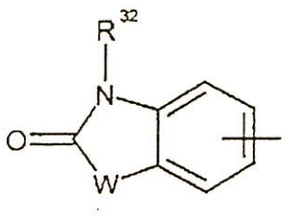
y/o

R^{27} y R^{28} o R^{27} y R^{29} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones con hasta dos heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

R^{30} y R^{31} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilsulfonilo C_1-C_4, hidroxialquilo C_1-C_4, aminoalquilo C_1-C_4, di-(alquilamino C_1-C_4)-alquilo C_1-C_4, alcanoílo C_1-C_3 o fenilcarbonilo.

Igualmente en los compuestos de fórmula general (I) el resto

R^2 puede representar un grupo de la siguiente fórmula:



,

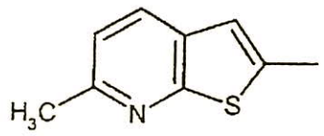
en la que

R^{32} representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4, preferiblemente hidrógeno o metilo, y

W representa S, NH u O, prferiblemente S.

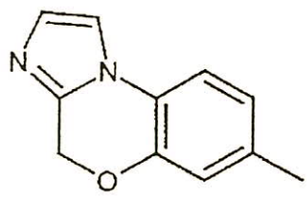
Además, en los compuestos de fórmula general (I) el resto

R^2 puede ser un grupo de la siguiente fórmula:



Finalmente, en los compuestos de fórmula general (I) el resto

R^2 puede ser un grupo de la siguiente fórmula:



Hasta ahora las oxazolidinonas están descritas esencialmente solo como antibióticos, ocasionalmente también como inhibidores de la MAO y como antagonistas del fibrinógeno (revisión: Riedl, B., Endermann, R., Exp. Opin. Ther. Patentes **1999**, *9* (5), 625), pareciendo ser esencial para la actividad antibacteriana un grupo 5-[acil-aminometilo] pequeño (preferentemente 5-[acetil-

aminometilo]).

Las aril- y heteroarilfeniloxazolidinonas substituidas en las que en el átomo de N del anillo de oxazolidinona puede estar enlazado un resto fenilo mono o polisubstituido y que en la posición 5 del anillo de oxazolidinona pueden presentar un resto no substituido de N-metil-2-tiofencarboxamida, así como su uso como substancias con actividad antibacteriana son conocidas por las publicaciones de patente de los Estados Unidos US-A-5 929 248, US-A-5 801 246, US-A-5 756 732, US-A-5 654 435, US-A-5 654 428 y US-A-5 565 571.

Además, son conocidas oxazolidinonas que contienen benzamidina como productos intermedios sintéticos en la síntesis de inhibidores del factor Xa (documento WO-A-99/31092).

Los compuestos conforme a la invención de fórmula general (I) pueden, dependiendo del patrón de substitución, existir en formas estereoisómeras que se comportan como objeto y su imagen especular (enantiómeros), o que no se comportan como objeto y su imagen especular (diastereómeros). La invención se refiere tanto a los enantiómeros o diastereómeros como también a sus mezclas respectivas. Las formas racémicas pueden separarse de modo conocido, al igual que los diastereómeros, en los componentes estereoisómeros

unitarios.

Además, determinados compuestos de fórmula general (I) pueden presentarse en formas tautómeras. Esto es conocido para el técnico en la materia y tales compuestos caen igualmente dentro del alcance de la invención.

Sales fisiológicamente inocuas, es decir, sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser sales de los compuestos conforme a la invención con ácidos inorgánicos u orgánicos. Preferiblemente son sales con ácidos inorgánicos como por ejemplo el ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico o sulfúrico, o sales con ácidos orgánicos carboxílicos o sulfónicos, como por ejemplo el ácido acético, trifluoroacético, propiónico, maleico, fumárico, málico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico o metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, toluenosulfónico o naftalenodisulfónico.

También pueden denominarse sales farmacéuticamente aceptables sales con bases habituales, como por ejemplo sales de metales alcalinos (p.ej. sales de sodio o potasio), sales de metales alcalinotérreos (p.ej. sales de calcio o magnesio) o sales de amonio, derivadas del amoniaco, o de aminas orgánicas como por ejemplo la dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietilamina o metilpiperidina.

Como "hidratos" se designan conforme a la invención aquellas formas de los compuestos de la fórmula general (I) anterior que forman en estado sólido o líquido por hidratación con agua un compuesto molecular (solvato). En los hidratos, las moléculas de agua se adicionan además de por fuerzas de valencia por fuerzas intermoleculares, en especial por enlaces de puentes de hidrógeno. Los hidratos sólidos contienen el agua en forma de la llamada agua de cristalización en relaciones estequiométricas, no debiendo ser las moléculas de agua equivalentes en lo que respecta a su estado de enlace. Son ejemplos de hidratos los sesquihidratos, monohidratos, dihidratos o trihidratos. Igualmente también se consideran los hidratos de sales de los compuestos conforme a la invención.

Como "profármacos" se designan conforme a la invención aquellas formas de los compuestos de la fórmula general (I) anterior que de por sí pueden ser biológicamente activas o inactivas, pero que pueden transformarse en la correspondiente forma biológicamente activa (por ejemplo metabólicamente, solvolíticamente o de otro modo).

Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo. Preferiblemente son cloro o flúor.

Alquilo C_1-C_8 representa un resto alquilo de cadena lineal o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono. A modo de

ejemplo son de mencionar: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo. De esta definición derivan análogamente los correspondientes grupos alquilo con menos átomos de carbono como p.ej. alquilo C_1-C_6 y alquilo C_1-C_4. En general es válido que alquilo C_1-C_4 es el preferido.

De esta definición deriva también el significado de los correspondientes componentes de otros substituyentes más complejos como p.ej. en alquilsulfonilo, hidroxi alquilo, hidroxialquilcarbonilo, aminoalquilo o alquilaminoalquilo.

Cicloalquilo C_3-C_7 representa un resto alquilo cíclico de 3 a 7 átomos de carbono. A modo de ejemplo son de mencionar: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. De esta definición derivan análogamente los correspondientes grupos cicloalquilo con menos átomos de carbono como p.ej. cicloalquilo C_3-C_5. Son preferidos ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

De esta definición deriva también el significado de los correspondientes componentes de otros substituyentes más complejos como p.ej. cicloalcanoílo.

Alcoxi C_1-C_8 representa un resto alcoxi de cadena lineal o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono. A modo de ejemplo son de mencionar: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, n-pentoxi,

n-hexoxi, n-heptoxi y n-octoxi. De esta definición derivan análogamente los correspondientes grupos alcoxi con menos átomos de carbono como p.ej. alcoxi C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_4. En general es válido que alcoxi C_1-C_4 es el preferido.

De esta definición deriva también el significado de los correspondientes componentes de otros substituyentes más complejos.

Mono- o di-(alquil C_1-C_4)aminocarbonilo representa un grupo amino que está unido a través de un grupo carbonilo y que presenta uno o dos substituyentes alquilo de cadena lineal o ramificados iguales o distintos de respectivamente 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo son de mencionar: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, t-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino y N-t-butil-N-metilamino.

Alcanoílo C_1-C_6 representa un resto alquilo de cadena lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono que en la posición 1 lleva un átomo de óxigeno unido por doble enlace. A modo de ejemplo son de mencionar: formilo, acetilo, propionilo, n-butirilo, i-butirilo, pivaloílo, n-hexanoílo. De esta definición derivan análogamente los correspondientes grupos alcanoílo con menos átomos de carbono como p.ej. alcanoílo C_1-C_5, alcanoílo C_1-C_4 y alcanoílo C_1-C_3. En general es válido que alcanoílo C_1-C_3

es el preferido.

De esta definición deriva también el significado de los correspondientes componentes de otros substituyentes más complejos.

Cicloalcanoílo C_3-C_7 representa un resto cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono como el definido anteriormente que está unido a través de un grupo carbonilo.

Alcanoiloxi C_1-C_6-metiloxi representa un resto alcanoiloximetiloxi de cadena lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo son de mencionar: acetoximetiloxi, propionoximetiloxi, n-butiroximetiloxi, i-butiroximetiloxi, pivaloiloximetiloxi, n-hexanoiloximetiloxi. De esta definición derivan análogamente los correspondientes grupos alcanoiloximetiloxi con menos átomos de carbono como p.ej. alcanoiloxi C_1-C_3-metiloxi. En general es válido que alcanoiloxi C_1-C_3-metiloxi es el preferido.

Arilo C_6-C_{14} representa un resto aromático de 6 a 14 átomos de carbono. A modo de ejemplo son de mencionar: fenilo, naftilo, fenantreno y antraceno. De esta definición derivan análogamente los correspondientes grupos arilo con menos átomos de carbono como p.ej. arilo C_6-C_{10}. En general es válido que arilo C_6-C_{10} es el preferido.

De esta definición deriva también el significado de

los correspondientes componentes de otros substituyentes más complejos como p.ej. arilcarbonilo.

Heteroarilo C_5-C_{10} o un heterociclo aromático de 5 a 10 eslabones con hasta 3 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de S, O, N y/o NO (N-óxido) representa un hidrocarburo heteroaromático mono o bicíclico que está unido a través de un átomo de carbono del anillo del hidrocarburo heteroaromático, dado el caso también a través de un átomo de nitrógeno del anillo del hidrocarburo heteroaromático. A modo de ejemplo son de mencionar: piridilo, piridilo-N-óxido, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo o isoxazolilo, indolicenilo, indolilo, benzo[b]tienilo, benzo[b]furilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, quinazolinilo. De esta definición derivan análogamente los correspondientes heterociclos con menor tamaño de anillo, como p.ej. heterociclos aromáticos de 5 ó 6 eslabones. En general es válido que son preferidos los heterociclos aromáticos de 5 ó 6 eslabones como p.ej. piridilo, piridilo-N-óxido, pirimidilo, piridazinilo, furilo y tienilo.

De esta definición deriva también el significado de los correspondientes componentes de otros substituyentes más complejos como p.ej. heteroarilcarbonilo C_5-C_{10}.

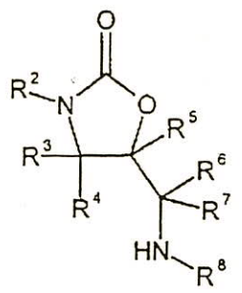
Un hidrocarburo cíclico de 3 a 7 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, con hasta 3 heteroátomos y/o heteromiembros de cadena de la serie de S, SO, SO_2, N, NO (N-óxido) y/o O representa un heterociclo que puede contener uno o varios dobles enlaces y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo o a través de un átomo de nitrógeno del anillo, o representa un resto cicloalquilo C_3-C_7 como el definido anterirormente, que puede contener uno o varios dobles enlaces. A modo de ejemplo son de mencionar: tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, piperidinilo, 1,2-dihidropiridinilo, 1,4-dihidropiridinilo, piperazinilo, morfolinilo, morfolinilo-N-óxido, tiomorfolinilo, azepinilo, 1,4-diazepinilo y ciclohexilo. Son preferidos piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo.

De esta definición derivan análogamente los correspondientes ciclos de menor tamaño de anillo, como p.ej. ciclos de 5 a 7 eslabones.

Son también objeto de la invención procedimientos para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) conforme a la invención, en el que

o bien según una alternativa de procedimiento

[A] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (II)

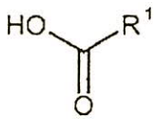


(II),

en la que

los restos R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen el significado anteriormente indicado,

con ácidos carboxílicos de fórmula general (III)



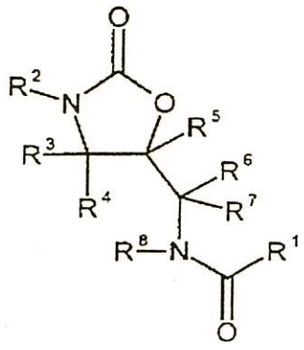
(III),

en la que

el resto R^1 tiene el significado anteriormente indicado,

o bien con los correspondientes halogenuros de los ácidos carboxílicos, preferiblemente los cloruros de los ácidos carboxílicos, o bien con los correspondientes anhídridos simétricos o mixtos de los ácidos carboxílicos de fórmula general (III) anteriormente definidos,

en disolventes inertes, dado el caso en presencia de un reactivo de activación o de acoplamiento y/o una base, para obtener compuestos de fórmula general (I)



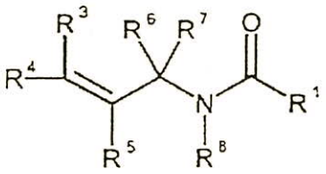
(I),

en la que

los restos R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen el significado anteriormente indicado,

o bien según una alternativa de procedimiento

[B] Se transforman compuestos de fórmula general (IV)

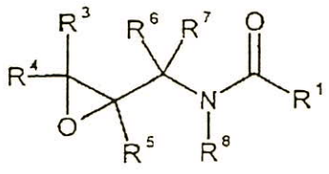


(IV),

en la que

los restos R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen el significado anteriormente indicado,

con un oxidante selectivo adecuado en un disolvente inerte, en el correspondiente epóxido de fórmula general (V)



(V),

en la que

los restos R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen el significado anteriormente indicado,

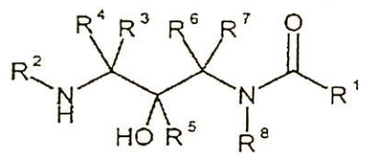
y por reacción en un disolvente inerte, dado el caso en presencia de un catalizador, con una amina de fórmula general (VI)

$$R^2\text{-}NH_2 \qquad \text{(VI)},$$

en la que

el resto R^2 tiene el significado anteriormente indicado,

se obtienen en primer lugar los compuestos de fórmula general (VII)



(VII),

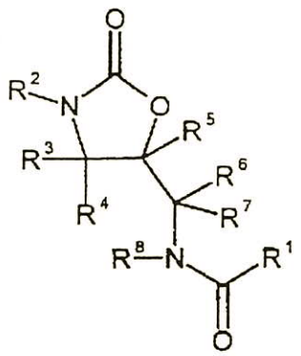
en la que

los restos R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen el significado anteriormente indicado,

y

a continuación, en disolventes inertes y en presencia de fosgeno o equivalentes de fosgeno como p.ej. carbonildiimidazol (CDI), se ciclan obteniéndose los

compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

los restos R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen el significado anteriormente indicado,

en donde, tanto en la alternativa [A] de procedimiento como también en la alternativa [B] de procedimiento, en el caso de que R^2 contenga un resto de hidrocarburo cíclico de 3 a 7 eslabones, saturado o parcialmente insaturado con uno o varios heteroátomos iguales o distintos del grupo de N y S, puede realizarse a continuación una oxidación con un oxidante selectivo para formar la correspondiente sulfona, sulfóxido o N-óxido,

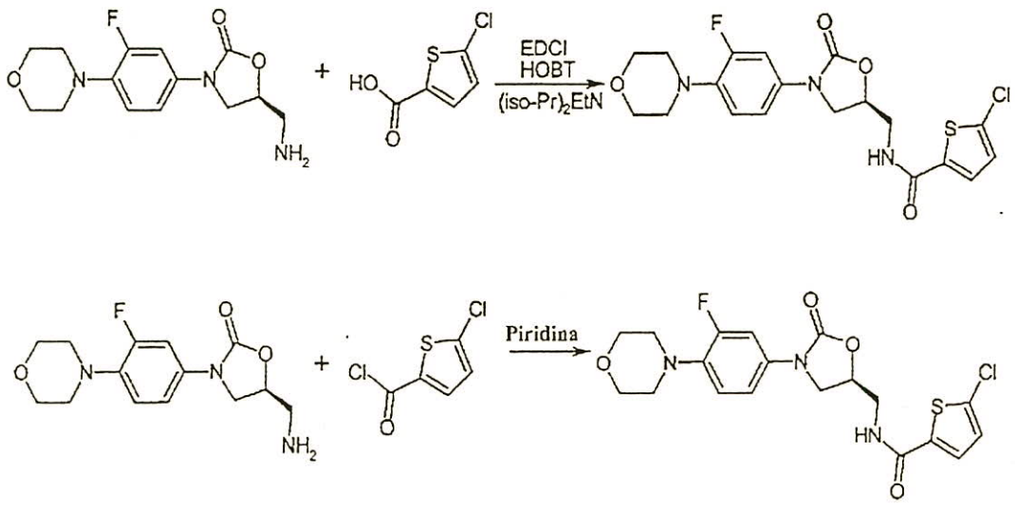
y/o

en donde, tanto en la alternativa [A] de procedimiento como también en la alternativa [B] de procedimiento, en el caso de que el compuesto preparado de este modo presente un grupo ciano en la molécula, puede

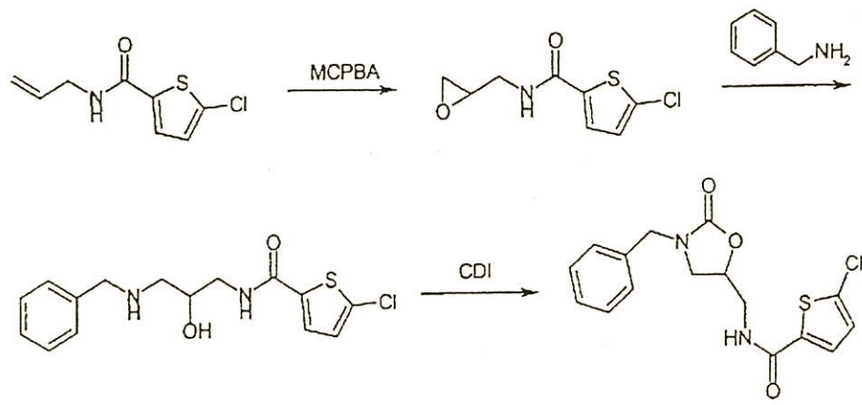
realizarse a continuación una amidinación de este grupo ciano por métodos convencionales.

Los procedimientos conforme a la invención pueden ilustrarse con el siguiente esquema de fórmulas:

[A]

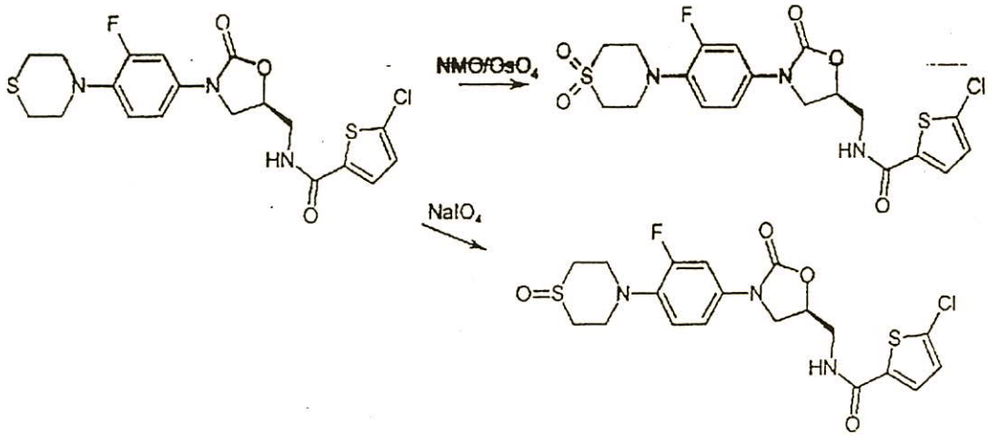


[B]



El paso de oxidación anteriormente descrito que dado

el caso se realiza puede ilustrarse a modo de ejemplo con el siguiente esquema de fórmulas:



Como disolvente para el procedimiento anteriormente descrito son adecuados a este respecto disolventes orgánicos inertes bajo las condiciones de reacción. A estos pertenecen hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetileno o tricloroetileno, éteres, como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano o ciclohexano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, piridina o hexametilfosforotriamida.

Es igualmente posible utilizar mezclas de los disolventes anteriormente indicados.

Como reactivos de activación o acoplamiento para el procedimiento anteriormente descrito son adecuados a este respecto los reactivos utilizados habitualmente para ello, por ejemplo la N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida·HCl, la N,N'-diciclohexilcarbodiimida, el 1-hidroxi-1H-benzotriazol·H_2O y similares.

Como bases son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A estas pertenecen preferiblemente hidróxidos alcalinos como por ejemplo el hidróxido sódico o potásico o carbonatos alcalinos como el carbonato sódico o potásico o el metanolato sódico o potásico, el etanolato sódico o potásico o el terc-butilato potásico, o amidas como la amida de sodio, la bis-(trimetilsilil)amida de litio o la diisopropilamida de litio o aminas como la trietilamina, diisopropiletilamina, diisopropilamina, 4-N,N-dimetilaminopiridina o piridina.

La base puede utilizarse a este respecto en una cantidad de 1 a 5 mol, preferiblemente de 1 a 2 mol referida respectivamente a 1 mol de los compuestos de fórmula general (II).

Las reacciones se llevan a cabo en un intervalo de temperaturas de -78°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo.

Las reacciones pueden realizarse a presión normal,

elevada o reducida (p.ej en el intervalo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

Como oxidantes selectivos adecuados tanto para la preparación de los epóxidos como también para la oxidación que dado el caso se realiza a sulfona, sulfóxido o N-óxido se consideran por ejemplo el ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), el peryodato sódico, el N-metilmorfolina-N-óxido (NMO), el ácido monoperoxiftálico o el tetróxido de osmio.

En lo que respecta a la preparación de los epóxidos se utilizan las condiciones de preparación habituales para ello.

En lo que respecta a las condiciones más detalladas del procedimiento para la oxidación que dado el caso se realiza a sulfona, sulfóxido o N-óxido puede remitirse a la siguiente bibliografía: M.R. Barbachyn y col., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 680 así como al documento WO-A-97/10223.

Además se remite a los Ejemplos 14 a 16 expuestos en la parte experimental.

La amidinación que dado el caso se realiza se lleva a cabo en condiciones habituales. Para más detalles puede remitirse a los Ejemplos 31 a 35 y 140 a 147.

Los compuestos de fórmulas generales (II), (III), (IV) y (V) son conocidos de por sí por el técnico en la materia o pueden prepararse por métodos habituales. Para las oxazolidinonas, en especial las 5-(aminometil)-2-

oxooxazolidinas necesarias, véanse los documentos WO-A-98/01446; WO-A-93/23384; WO-A-97/03072; y J.A. Tucker y col., J. Med. Chem. **1998**, *41*, 3727; S.J. Brickner y col., J. Med. Chem., **1996**, *39*, 673; W.A. Gregory y col., J. Med. Chem. **1989**, *32*, 1673.

Los compuestos de fórmula general (I) conforme a la invención presentan un valioso espectro de actividad farmacológica no previsible y son por ello especialmente adecuados para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades.

Los compuestos de fórmula general (I) conforme a la invención - incluidos también los compuestos excluidos de protección de producto por renuncia - actúan especialmente como anticoagulantes y pueden utilizarse por consiguiente en medicamentos para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades tromboembólicas. Por "enfermedades tromboembólicas" en el sentido de la presente invención cuentan en especial enfermedades graves como infarto cardiaco, angina de pecho (incluida la angina inestable), reoclusiones y reestenosis tras una angioplastia o bypass aortocoronario, apoplejía cerebral, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas.

Además, los compuestos de fórmula general (I)

conforme a la invención - incluidos también los compuestos excluidos de protección de producto por renuncia - son igualmente adecuados para el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada (DIC).

Finalmente, se consideran igualmente los compuestos de fórmula general (I) conforme a la invención - incluidos también los compuestos excluidos de protección de producto por renuncia - para la profilaxis y/o tratamiento de la aterosclerosis y la artritis, y además de ello igualmente para la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y del cáncer.

Los compuestos de fórmula general (I) conforme a la invención - incluidos también los compuestos excluidos de protección de producto por renuncia - actúan especialmente como inhibidores selectivos del factor de coagulación Xa y no inhiben también, o solo a concentraciones claramente más elevadas, otras serinaproteasas como la trombina, plasmina o tripsina.

Como "selectivo" se designa en el marco de la presente invención a aquellos inhibidores del factor Xa de la coagulación sanguínea en los que los valores CI_{50} para la inhibición del factor Xa respecto a los valores CI_{50} para la inhibición de otras serinaproteasas, en especial de la trombina, plasmina y tripsina, son alrededor de 100 veces, preferiblemente alrededor de 500 veces, en especial

alrededor de 1.000 veces, menores, en donde en lo que respecta a los métodos de ensayo para la selectividad se remite a los métodos de ensayo de los Ejemplos A-1)a.1) y a.2) descritos más adelante.

Los compuestos de fórmula general (I) conforme a la invención - incluidos también los compuestos excluidos de protección de producto por renuncia - pueden utilizarse además para impedir la coagulación *ex vivo*, p.ej. en sangre conservada o en muestras biológicas que contienen factor Xa.

Son por consiguiente objeto de la presente invención oxazolidinonas de fórmula (I) que en especial tienen una actividad inesperada, intensa y selectiva de inhibición del factor Xa, siendo esto también válido para los compuestos excluidos de protección de producto por renuncia.

Son por consiguiente también otro objeto de la presente invención medicamentos y composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula general (I) conforme a la invención junto con uno o varios coadyuvantes o vehículos farmacéuticamente inocuos y utilizables para las indicaciones anteriormente citadas.

Además la presente invención se refiere a un procedimiento para la profilaxis y/o tratamiento de

enfermedades del cuerpo humano o animal, en especial de las enfermedades anteriormente indicadas utilizando los compuestos de fórmula general (I) conforme a la invención - incluidos también los compuestos excluidos de protección de producto por renuncia.

Para la administración de los compuestos conforme a la invención se consideran todas las formas de administración habituales. Preferiblemente la administración se realiza por via oral, lingual, sublingual, bucal, rectal o parenteral (es decir eludiendo el tracto intestinal, o sea intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intracutánea, subcutánea, transdérmica, intraperitoneal o intramuscular). Son especialmente adecuadas la administración oral e intravenosa. Es muy especialmente preferida la administración oral, en lo que radica otra ventaja frente a la terapia de enfermedades tromboembólicas conocida del estado de la técnica.

Los nuevos principios activos de fórmula general (I) pueden transformarse de modo conocido en las formulaciones habituales, como comprimidos, grageas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones, utilizando vehículos o disolventes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A este respecto el compuesto terapéuticamente activo debe estar presente a una respectiva concentración de aproximadamente 0,1 a

95% en peso, preferiblemente de 0,5 a 90% en peso, en especial de 1 a 85% en peso de la mezcla total, es decir en cantidades que sean suficientes para conseguir la amplitud de dosificación indicada.

Sin embargo, dado el caso, puede ser preciso desviarse de las cantidades indicadas, y concretamente en función del peso corporal o del tipo de vía de administración, del comportamiento individual frente al medicamento, del tipo de formulación y del momento o intervalo a los que se realice la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente con menos de la cantidad mínima antes indicada, mientras que en otros caso deben sobrepasarse los límites superiores anteriormente indicados. En el caso de la administración de cantidades mayores puede ser recomendable dividir estas en varias tomas individuales a lo largo del día.

Las formulaciones se preparan por ejemplo cortando el principio activo con disolventes y/o vehículos, dado el caso utilizando emulsionantes y/o dispersantes, pudiéndose utilizar p.ej. en el caso de la utilización de agua como diluyente dado el caso disolventes orgánicos como diluyente coadyuvante.

En general ha mostrado ser ventajoso en la administración intravenosa administrar cantidades de aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg, preferiblemente de

aproximadamente 0,01 a 10 mg/kg, en especial de aproximadamente 0,1 a 8 mg/kg de peso corporal, para la consecución de resultados eficaces.

En general ha mostrado ser ventajoso en la administración oral administrar cantidades de aproximadamente 0,01 a 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg, en especial de aproximadamente 0,5 a 8 mg/kg de peso corporal, para la consecución de resultados eficaces.

Sin embargo, dado el caso, puede ser preciso desviarse de las cantidades indicadas, y concretamente en función del peso corporal o del tipo de vía de administración, del comportamiento individual frente al medicamento, del tipo de formulación y del momento o intervalo a los que se realice la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente con menos de la cantidad mínima antes indicada, mientras que en otros caso deben sobrepasarse los límites superiores anteriormente indicados. En el caso de la administración de cantidades mayores puede ser recomendable dividir estas, concretamente en varias tomas individuales a lo largo del día o como infusión permanente.

Los compuestos de fórmula general (I) conforme a la invención - incluidos también los compuestos excluidos de protección de producto por renuncia - se caracterizan

frente a los preparados habituales para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas especialmente porque mediante la inhibición selectiva del factor Xa se consigue una mayor amplitud terapéutica. Esto significa para los pacientes un menor riesgo de hemorragias y para el médico que los trata un mejor ajuste del paciente. Además se produce - debido al mecanismo - un comienzo más rápido del efecto. Pero ante todo los compuestos conforme a la invención permiten una forma de administración oral, en lo que radica otra ventaja de la terapia con los compuestos conforme a la invención.

La presente invención se ilustra con los ejemplos siguientes que sin embargo no limitan en caso alguno la invención.

Ejemplos

A. Valoración de la actividad fisiológica

1. Métodos de ensayo generales

Las especialmente ventajosas propiedades de los compuestos conforme a la invención pueden determinarse mediante los siguientes métodos.

a) Descripción del ensayo (in vitro)

a.1) Medición de la inhibición del factor Xa

La actividad enzimática del factor Xa (FXa) humano se determinó mediante la reacción de un substrato cromógeno específico del FXa. En ella el factor Xa se desprende del substrato cromógeno p-nitroanilina. Las determinaciones se realizaron como sigue en placas de microvaloración.

Las substancias de ensayo se disolvieron en DMSO a distintas concentraciones y se incubaron a 25°C durante 10 minutos con FXa humano (0,5 nmol/l disuelto en tampón tris 50 mmol/l [C,C,C-tris(hidroximetil)-aminometano], NaCl 150 mmol/l, BSA (albúmina de suero bovino) al 0,1%, pH = 8,3). Como control se utilizó DMSO puro. A continuación se añadió el substrato cromógeno (150 µmol/l de Pefachrome® FXa de la firma Pentapharm). Después de 20 minutos de

incubación a 25°C se determinó la extinción a 405 nm. Las extinciones de las preparaciones de ensayo con substancia de ensayo se compararon con las de las preparaciones de control sin substancia de ensayo y a partir de estas comparaciones se calcularon los valores CI_{50}.

a.2) Determinación de la selectividad

Para el análisis de la inhibición selectiva del FXa se estudió el efecto inhibitorio de las substancias de ensayo sobre otras serinaproteasas humanas como la trombina, tripsina y plasmina. Para la determinación de la actividad enzimática de la trombina (75 mU/ml), tripsina (500 mU/ml) y plasmina (3,2 nmol/l) se disolvieron estas enzimas en tampón tris (100 mmol/l, $CaCl_2$ 20 mmol/l, pH = 8,0) y se incubaron durante 10 minutos con substancia de ensayo o disolvente. A continuación se inició la reacción enzimática adicionando el correspondiente substrato cromógeno específico (Chromozym Thrombin® de la firma Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin® de la firma Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin® de la firma Boehringer Manhheim), y se determinó la extinción después de 20 minutos a 405 nm. Todas las determinaciones se realizaron a 37°C. Las extinciones de las preparaciones de ensayo con substancia de ensayo se compararon con las muestras de control sin substancia de ensayo y a partir de estas comparaciones se calcularon los valores CI_{50}.

a.3) Determinación de la actividad anticoagulante

La actividad anticoagulante de las substancias de ensayo se determinó in vitro en plasma humano. Para ello se extrajo sangre humana utilizando solución 0,11 molar de citrato sódico como receptor en una relación de mezcla citrato sódico/sangre 1/9. La sangre inmediatamente después de la extracción se mezcló bien y se centrifugó durante 10 minutos a aprox. 2000 g. El sobrenadante se retiró con pipeta. El tiempo de protrombina (PT, sinónimo: tiempo de tromboplastina, prueba de Quick) se determinó en presencia de distintas concentraciones de substancia de ensayo o del correspondiente disolvente con un estuche de ensayo comercial (Neoplastin® de la firma Boehringer Mannheim). Los compuestos de ensayo se incubaron durante 10 minutos a 37°C con el plasma. A continuación se provocó la coagulación añadiendo tromboplastina y se determinó el momento del comienzo de la coagulación. Se determinó la concentración de substancia de ensayo que causaba una duplicación del tiempo de protrombina.

b) Determinación de la actividad antitrombótica (in vivo)

b.1) Modelo de comunicación arteriovenosa (en rata)

Se narcotizaron ratas macho en ayunas (raza: HSD CPB:WU) con un peso de 200-250 g con una solución de rompun/ketavet (12 mg/kg/50 mg/kg). La formación del

trombo se provocó en una comunicación arteriovenosa conforme al método descrito por Christopher N. Berry y col., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214. Para ello se dejaron exentas la vena yugular izquierda y la arteria carótida derecha. Se dispuso una comunicación extracorpórea mediante un tubo flexible de polietileno (PE 60) de 10 cm de largo entre los dos vasos. Este tubo de polietileno estaba unido en el centro con otro tubo flexible de polietileno (PE 160) de 3 cm de largo que contenía para la generación de una superficie trombógena un hilo de nailon cardado y dispuesto formando un lazo. La circulación extracorpórea se manuvo durante 15 minutos. Entonces se retiró la comunicación e inmediatamente se midió el hilo de nailon con el trombo. El peso en vacío del hilo de nailon se determinó antes del comienzo del ensayo. Las substancias de ensayo se administraron a los animales despiertos antes de disponer el circuito extracorpóreo o bien intravenosamente a través de la vena de la cola o bien oralmente mediante sonda esofágica.

b.2) Modelo de trombosis arterial (en rata)

Se narcotizaron ratas macho en ayunas (raza: HSD CPB:WU) como se ha descrito anteriormente. Las ratas pesaban de media aproximadamente 200 g. La arteria carótida izquierda se dejó exenta (aprox. 2 cm). Se indujo la formación de un trombo arterial mediante una lesión

vascular mecánica conforme al método descrito por K. Meng y col., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119. Para ello la arteria carótida exenta se estranguló obstruyendo el flujo sanguíneo, se enfrió a -12°C durante 2 minutos en una acanaladura metálica y para la estandarización del tamaño del trombo se comprimió simultáneamente con un peso de 200 g. A continuación se redujo adicionalmente el flujo sanguíneo mediante una pinza dispuesta alrededor de la arteria carótida distalmente al segmento vascular lesionado. Se retiró la pinza proximal, se cerró la herida y después de 4 horas se abrió de nuevo para retirar el segmento vascular lesionado. El segmento vascular se abrió longitudinalmente y se retiró el trombo del segmento vascular lesionado. Inmediatamente se determinó el peso en húmedo de los trombos. Las substancias de ensayo se administraron a los animales despiertos al comienzo del ensayo o bien intravenosamente a través de la vena de la cola o bien oralmente mediante sonda esofágica.

b.3) Modelo de trombosis venosa (en rata)

Se narcotizaron ratas macho en ayunas (raza: HSD CPB:WU) como se ha descrito anteriormente. Las ratas pesaban de media aproximadamente 200 g. La vena yugular izquierda se dejó exenta (aprox. 2 cm). Se indujo la formación de un trombo venoso mediante una lesión vascular

380 303

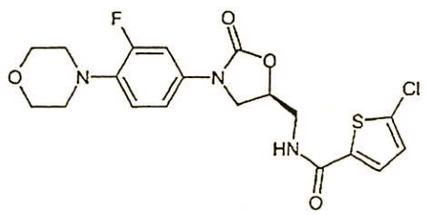
mecánica conforme al método descrito por K. Meng y col., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119. Para ello la vena yugular exenta se estranguló obstruyendo el flujo sanguíneo, se enfrió a -12°C durante 2 minutos en una acanaladura metálica y para la estandarización del tamaño del trombo se comprimió simultáneamente con un peso de 200 g. Se abrió de nuevo el flujo sanguíneo y se cerró la herida. Después de 4 horas se abrió de nuevo la herida para retirar los trombos del segmento vascular lesionado. Inmediatamente se determinó el peso en húmedo de los trombos. Las substancias de ensayo se administraron a los animales despiertos al comienzo del ensayo o bien intravenosamente a través de la vena de la cola o bien oralmente mediante sonda esofágica.

B Ejemplos de preparación

Los siguientes Ejemplos 1 a 3 y 17 a 19 se refieren a la variante [A] de procedimiento. Los Ejemplos 14 a 16 son ejemplos de ralización para la oxidación selectiva dado el caso realizada.

Ejemplo 1

Síntesis de 5-Cloro-N{[(5S)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida



Se disolvieron en 9,9 ml de DMF (5S)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (para su preparación véase S.J. Brickner y col., J. Med, Chem. **1996**, *39*, 673) (0,45 g, 1,52 mmol), ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (0,25 g, 1,52 mmol) y 1-hidroxi-1H-benzotriazol, hidrato (HOBT) (0,3 g, 1,3 equivalentes). Se añadieron 0,31 g (1,98 mmol, 1,3 equivalentes) de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDCI) y gota a gota a temperatura ambiente 0,39 g (0,53 ml, 3,05 mmol, 2 equivalentes) de diisopropilamina (DIEA). Se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron 2 g de gel

de sílice y la mezcla se evaporó a vacío a sequedad. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con un gradiente de tolueno-acetato de etilo.

Se obtuvieron 0,412 g (61,5% del teórico) del compuesto buscado con un punto de fusión (p.f.) de 197°C.

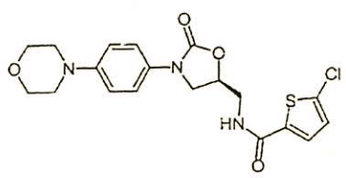
R_f(SiO_2, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,29 (reactante = 0,0);

EM(DCI) 440,2(M+H), patrón de Cl;

RMN-^{1}H (d_6-DMSO, 300 MHz) 2,95 (m, 4H), 3,6 (t, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,8 (dd, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,15-7,2 (m, 3H), 7,45 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,95 (t, 1H).

Ejemplo 2

5-Cloro-N-{[(5S)-3-(4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida



Se obtuvo 5-cloro-N-{[(5S)-3-(4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida análogamente a partir de 4-morfolinofenilcarbamato de bencilo a través del intermedio (5S)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (véase

Ejemplo 1).

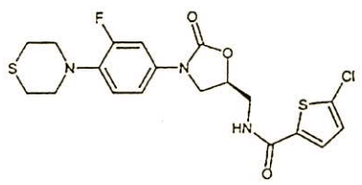
P.f.: 198°C;

Valor CI_{50} = 43 nM;

R_f(SiO_2, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,24.

Ejemplo 3

5-Cloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida



Se obtuvo 5-cloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida análogamente a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (para su preparación véase M.R. Barbachyn y col., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 680).

P.f.: 193°C;

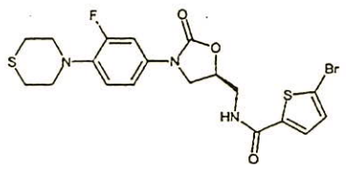
Rendimiento: 82%;

R_f(SiO_2, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,47 (reactante = 0,0).

Ejemplo 4

5-Bromo-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-

il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

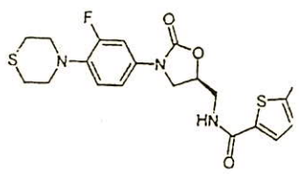


Se obtuvo 5-bromo-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida análogamente a partir de ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico.

P.f.: 200°C.

Ejemplo 5

N-{(5S)-3-[3-Fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-metil-2-tiofencarboxamida

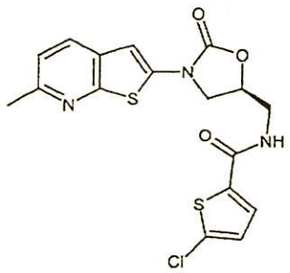


Se obtuvo N-{(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-metil-2-tiofencarboxamida análogamente a partir de ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico.

P.f.: 167°C

Ejemplo 6

5-Cloro-N-{[(5S)-3-(6-metiltieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida



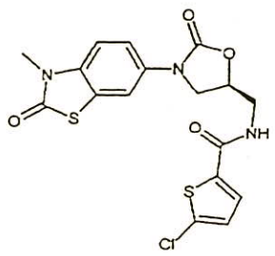
Se obtuvo 5-cloro-N-{[(5S)-3-(6-metiltieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida análogamente a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-(6-metiltieno[2,3-b]piridin-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (para su preparación véase el documento EP-A-785 200).

P.f.: 247°C.

Ejemplo 7

5-Cloro-N-{[(5S)-3-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida

Se obtuvo 5-cloro-N-{[(5S)-3-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida



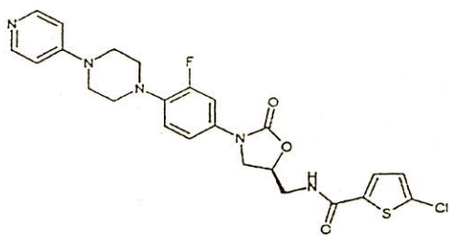
análogamente a partir de 6-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-metil-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (para su preparación véase EP-A-738 726).

P.f.: 217°C

Ejemplo 8

5-Cloro-N-[((5S)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-piridinil)piperazino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

Se obtuvo 5-cloro-N-[((5S)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-piridinil)piperazino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida



análogamente a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-piridinil)piperazino]fenil}-1,3-oxazolidin-2-ona (preparación análogamente a como en J.A. Tucker y

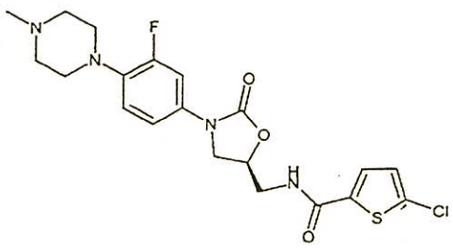
col., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727).

EM(ESI) 516(M+H), patrón de Cl.

Ejemplo 9

5-Cloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-metilpiperazino)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

Se obtuvo 5-cloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-metilpiperazino)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

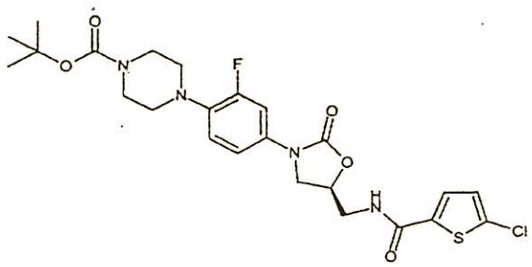


análogamente a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-[3-fluoro-4-(4-metilpiperazino)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Ejemplo 10

5-Cloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin1-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

Se obtuvo 5-cloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin1-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida



análogamente a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-[3-fluoro-4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (para su preparación véase el documento WO-A-93/23384 ya citado).

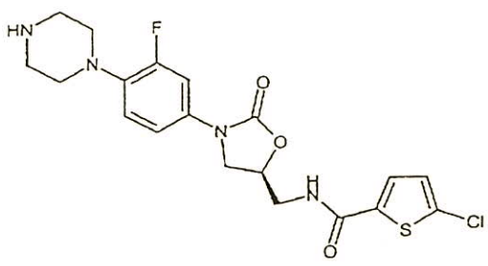
P.f.: 184°C;

R_f (SiO_2, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,42.

Ejemplo 11

5-Cloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

Se obtuvo 5-cloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida



por reacción del compuesto del Ejemplo 12 con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno.

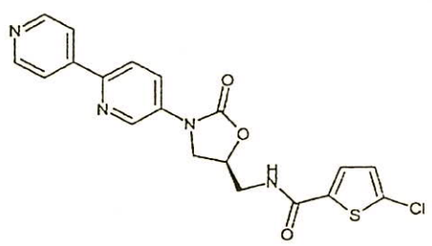
Valor CI_{50} = 140 nM;

RMN-^{1}H [d_6-DMSO]: 3,01-3,25 (m, 8H), 3,5-3,65 (m, 2H), 3,7-3,9 (m, 1H), 4,05-4,2 (m, 1H), 4,75-4,9 (m, 1H), 7,05-7,25 (m, 3H), 7,5 (dd, 1H), 7,7 (d, 1H), 8,4 (s ancho, 1H), 9,0 (t, 1H).

Ejemplo 12

5-Cloro-N-[((5S)-3-(2,4'-bipiridinil-5-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

Se obtuvo 5-cloro-N-[((5S)-3-(2,4'-bipiridinil-5-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida



análogamente a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-(2,4'-bipiridinil-5-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-ona (para su preparación véase el documento EP-A-789 026).

R_f(SiO_2, tolueno/acetato de etilo 1:2) = 0,6;

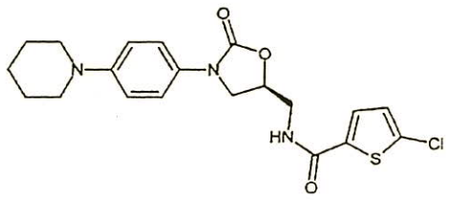
EM(ESI) 515(M+H), patrón de Cl.

Ejemplo 13

5-Cloro-N-{[(5S)-2-oxo-3-(4-piperidinofenil]-1,3-

oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida

Se obtuvo 5-cloro-N-{[(5S)-2-oxo-3-(4-piperidinofenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida



análogamente a partir de 5-(hidroximetil)-3-(4-piperidinofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (para su preparación véase el documento DE 2708236) tras mesilación, reación con ftalimida potásica, hidrazinólisis y reacción con ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico.

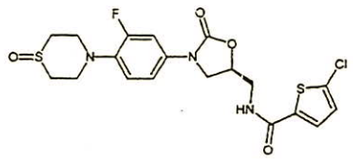
R_f(SiO_2, acetato de etilo/tolueno 1:1) = 0,31;

P.f.: 205°C.

Los siguientes Ejemplos 14 a 16 son ejemplos de ralización para el paso de oxidación facultativo del procedimiento, es decir que dado el caso se realiza.

<u>Ejemplo 14</u>

5-Cloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1-oxo-1[lambda]^4,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida



Se añadió 5-cloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida (0,1 g, 0,22 mmol) del Ejemplo 3 en metanol (0,77 ml) a 0°C a una solución de peryodato sódico (0,05 g, 0,23 mmol) en agua (0,54 ml). A continuación se añadió 1 ml de DMF y se agitó durante 8 h a TA. Tras añadir otros 50 mg de peryodato sódico se agitó todavía durante la noche a TA. A continuación se añadieron 50 ml de agua a la mezcla de reacción y se separó el producto insoluble por filtración con succión. Tras lavar con agua y secar se obtuvieron 60 mg (58% del teórico) de cristales.

P.f.: 257°C;

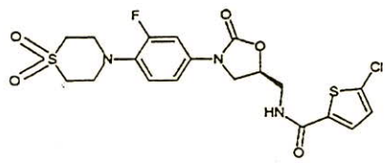
R_f(gel de sílice, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,54 (reactante = 0,46);

Valor CI_{50} = 1,1 µM;

EM(DCI) 489($M+NH_4$), patrón de Cl.

Ejemplo 15

Síntesis de 5-cloro-N-({(5S)-3-[4-(1,1-dioxo-1[lambda]^6,4-tiazinan-4-il)-3-fluorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida



Se mezcló 5-cloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida del Ejemplo 3 (0,1 g, 0,22 mmol) en 3,32 ml de una mezcla de 1 parte de agua y 3 partes de acetona con 80 mg (0,66 mmol) de N-metilmorfolina-N-óxido (NMO) y 0,1 ml de una solución al 2,5% de tetróxido de osmio en 2-metil-2-propanol. Se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se añadieron todavía 40 mg de NMO. Después de esto se agitó otra noche, se vertió la mezcla de reacción en 50 ml de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. A partir de la fase orgánica se obtuvieron tras secado y evaporación 23 mg y a partir de la fase acuosa tras separar por filtración con succión los sólidos insolubles 19 mg (en total 39% del teórico) del compuesto buscado.

P.f.: 238°C;

R_f(gel de sílice, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,14 (reactante = 0,46);

Valor CI_{50} = 210 µM;

EM(DCI) 505($M+NH_4$), patrón de Cl.

Ejemplo 16

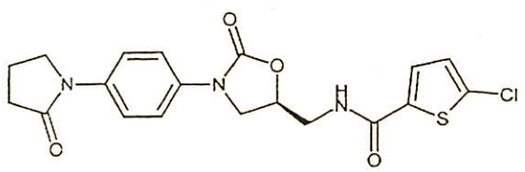
5-Cloro-N-{[(5S)-3-fluoro-4-(4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida N-óxido

Se obtuvo 5-cloro-N-{[(5S)-3-fluoro-4-(4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida N-óxido por tratamiento de 5-cloro-N{[(5S)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida del Ejemplo 1 con sal de magnesio del ácido monoperoxiftálico.

EM(ESI): 456 (M+H, 21%, patrón de Cl), 439 (100%).

Ejemplo 17

5-Cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida



Se obtuvo a partir de 1-(4-aminofenil)pirrolidin-2-ona (para su preparación véase Reppe y col., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 209) análogamente al esquema de síntesis conocido (véase S.J. Brickner y col., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 673) tras reacción con cloruro de benciloxicarbonilo, reacción subsiguiente con R-butirato de glicidilo, mesilación, reacción con ftalimida potásica,

hidrazinólisis en metanol y reacción con ácido 5-clorotiefen-2-carboxílico para llegar finalmente a la 5-cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida. La 5-cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida obtenida de este modo presentó un valor CI_{50} = 4 nM (método de ensayo para el valor CI_{50} conforme al Ejemplo A-1.a.1) anteriormente descrito "medición de la inhibición del Factor Xa").

P.f.: 229°C;

Valor R_f(SiO_2, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,05 (reactante = 0,0);

EM(ESI): 442,0 (21%, M+Na, patrón de Cl), 420,0 (72%, M+H, patrón de Cl), 302,3 (12%), 215 (52%), 145 (100%);

RMN-^{1}H (d_6-DMSO, 300 MHz) 2,05 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 3,6 (t, 2H), 3,77-3,85 (m, 3H), 4,15 (t, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 8,96 (t, 1H).

Los pasos individuales de la síntesis anteriormente descrita del Ejemplo 17 con los respectivos precursores son como sigue:

Se mezclaron lentamente a -20°C 4 g (22,7 mmol) de 1-(4-aminofenil)pirrolidin-2-ona y 3,6 ml (28,4 mmol) de N,N-dimetilanuilina en 107 ml de tetrahidrofurano con 4,27

g (25,03 mmol) de cloroformiato de bencilo. Se agitó durante 30 minutos a -20°C y a continuación se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente. Se añadieron 0,5 l de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con 0,5 l de solución saturada de NaCl. La fase orgánica separada se secó con $MgSO_4$ y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo se frotó con dietiléter y se filtró con succión. Se obtuvieron 5,2 g (73,8% del teórico) de 4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenilcarbamato de bencilo en forma de cristales beige claro con un punto de fusión de 174°C.

Se mezclaron 1,47 g (16,66 mmol) de alcohol isoamílico en 200 ml de tetrahidrofurano bajo atmósfera de argón a -10°C gota a gota con 7,27 ml de una solución 2,5 M de n-butil-litio (BuLi) en hexano, siendo necesarios otros 8 ml de solución de Bu-Li para el viraje del indicador N-bencilidenbencilamina añadido. Se agitó durante 10 minutos a -10°C, se enfrió a -78°C y se añadió lentamente una solución de 4,7 g (15,14 mmol) de 4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenilcarbamato de bencilo. A continuación se añadieron todavía hasta el viraje del indicador a rosa 4 ml de solución de n-BuLi. Se agitó durante 10 minutos a -78°C y se añadieron 2,62 g (18,17 mmol) de R-butirato de glicidilo y se siguió agitando durante 30 minutos a -78°C.

Se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente durante la noche, se añadieron a la mezcla 200 ml

de agua y se evaporó el contenido de THF a vacío. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se secó con $MgSO_4$ y se evaporó a vacío. El residuo se frotó con 500 ml de dietiléter y los cristales que precipitaron se filtraron con succión a vacío.

Se obtuvieron 3,76 g (90% del teórico) de (5R)-5-(hidroximetil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidinin-2-ona con un punto de fusión de 148°C y un valor R_f(SiO_2, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,04 (reactante = 0,3).

Se dispusieron 3,6 g (13,03 mmol) de (5R)-5-(hidroximetil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidinin-2-ona y 2,9 g (28,67 mmol) de trietilamina en 160 ml de diclorometano a 0°C agitando. Se añadieron 1,79 g (15,64 mmol) de cloruro de metanosulfonilo agitando y se agitó durante 1,5 horas a 0°C así como 3 h a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se lavó con agua y la fase acuosa se extrajo reiteradamente con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos se secaron con $MgSO_4$ y se evaporaron. A continuación el residuo (1,67 g) se disolvió en 70 ml de acetontrilo, se emzcló con 2,62 g (14,16 mmol) de ftalimida potásica y se agitó en un recipiente cerrado en un horno de microondas durante 45 minutos a 180°C.

A la mezcla de reacción se le retiró el residuo

insoluble por filtración, el filtrado se evaporó a vacío, el residuo (1,9 g) se disolvió en metanol y se mezcló con 0,47 g (9,37 mmol) de hidrato de hidrazina. Se sometió a ebullición durante 2 horas, se enfrió, se mezcló con solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo seis veces con un total de 2 l de cloruro de emtileno. Los extractos orgánicos reunidos de la (5S)-5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidinin-2-ona bruta se secaron con $MgSO_4$ y se evaporaron a vacío.

El producto final, la 5-cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida, se preparó disolviendo 0,32 g (1,16 mmol) de la (5S)-5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidinin-2-ona anteriormente sintetizada, ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (0,19 g; 1,16 mmol) e hidroxi-1H-benzotriazol-hidrato (HOBT) (0,23 g, 1,51 mmol) en 7,6 ml de DMF. Se añadieron 0,29 g (1,51 mmol) de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDCI) y gota a gota a temperatura ambiente 0,3 g (0,4 ml; 2,32 mmol; 2 equivalentes) de diisopropiletilamina (DIEA). Se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se evaporó a vacío a sequedad, el residuo se disolvió en 3 ml de DMSO y se cromatografió por RP-MPLC con gradientes de acetonitrilo/agua/TFA al 0,5%. De las fracciones convenientes se evaporó el

contenido de acetonitrilo y se filtró con succión el compuesto precipitado. Se obtuvieron 0,19 g (39% del teórico) del compuesto deseado con un p.f. de 229°C;

Valor R_f(SiO_2, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,05 (reactante = 0,0);

EM(ESI): 442,0 (21%, M+Na, patrón de Cl), 420,0 (72%, M+H, patrón de Cl), 302,3 (12%), 215 (52%), 145 (100%);

RMN-^{1}H (d_6-DMSO, 300 MHz) 2,05 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 3,6 (t, 2H), 3,77-3,85 (m, 3H), 4,15 (t, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 8,96 (t, 1H).

Ejemplo 18

5-Cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

Análogamente al Ejemplo 17 a partir de 4-pirrolidin-1-il-anilina (Reppe y col., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 151) se obtuvo el compuesto 5-cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida.

CI_{50} = 40 nM;

P.f.: 216°C;

Valor R_f(SiO_2, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,31 (reactante = 0,0).

Ejemplo 19

5-Cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(dietilamino)fenil]-1,3-

oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

Análogamente, a partir de N,N-dietilfenil-1,4-diamina (US-A-2 811 555; 1955) se obtuvo el compuesto 5-cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(dietilamino)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida.

CI_{50} = 270 nM;

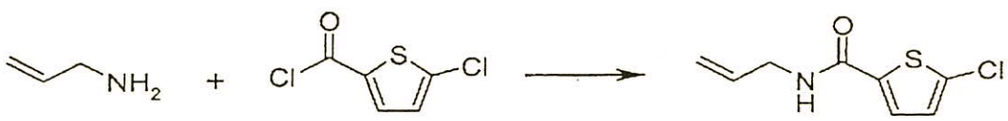
P.f.: 181°C;

Valor R_f(SiO_2, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,25 (reactante = 0,0).

Los siguientes Ejemplos 20 a 30 se refieren a la variante [B] de procedimiento, describiendo los Ejemplos 20 y 21 la síntesis de precursores.

Ejemplo 20

Síntesis de N-alil-5-cloro-2-tiofencarboxamida



A una solución enfriada con hielo de 2,63 ml (35 mmol) de alilamina en 14,2 ml de piridina absoluta y 14,22 ml de THF absoluto se le añadió gota a gota cloruro del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico (7,61 g, 42 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente antes de concentrarla a vacío. El residuo se mezcló con agua y los sólidos se separaron por

filtración. El produto bruto se purificó por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (diclorometano).

Rendimiento: 7,20 g (99% del teórico);

EM(DCI, NH_4): m/z(%) = 219 ($M+NH_4$, 100), 202 (M+H, 32);

HPLC(Método 1): tr(%) = 3,96(98,9).

Ejemplo 21

Síntesis de 5-cloro-N-(2-oxiranilmetil)-2-tiofencarboxamida



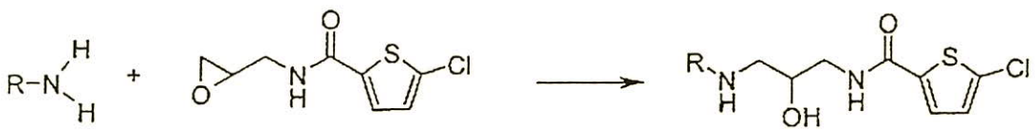
Una solución enfriada con hielo de 2,0 g (9,92 mmol) de N-alil-5-cloro-2-tiofencarboxamida en 10 ml de diclorometano se mezcló con ácido meta-cloroperbenzoico (3,83 g, aprox. al 60%). La mezcla se agitó durante la noche, calentándose a temperatura ambiente, y a continuación se lavó con solución de tiosulfuro sódico al 10% (tres veces). La fase orgánica se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (dos veces) y con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:1).

Rendimiento: 837 mg (39% del teórico):

EM(DCI, NH_4): m/z(%) = 253 ($M+NH_4$, 100), 218 (M+H, 80);

HPLC: tr(%) = 3,69(aprox. 80).

Método general para la síntesis de derivados substituidos de la N-(3-amino-2-hidroxipropil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida partiendo de 5-cloro-N-(2-oxiranilmetil)-2-tiofencarboxamida



A una solución del derivado amina o anilina primaria (1,5 a 2,5 eq.) en 1,4-dioxano, mezclas 1,4-dioxano-agua o etanol, mezclas etanol-agua (aprox. 0,3 a 1,0 mol/l) se le añade a porciones a temperatura ambiente o a temperaturas de hasta 80°C 5-cloro-N-(2-oxiranilmetil)-2-tiofencarboxamida (1,0 eq.). La mezcla se agita durante 2 a 6 horas antes de concentrarla. A partir de la mezcla de reacción puede aislarse el producto por cromatografía en gel de sílice (mezclas ciclohexano-acetato de etilo, mezclas diclorometano-metanol o mezclas diclorometano-metano-trietilamina.

De este modo se prepararon:

<u>Ejemplo 22</u>

N-[3-(Bencilamino)-2-hidroxipropil]-5-cloro-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 325 (M+H, 100);

HPLC: tr(%) = 3,87 min(97,9).

Ejemplo 23

5-Cloro-N-[3-(3-cianoanilino)-2-hidroxipropil]-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 336 (M+H, 100);

HPLC: tr(%) = 4,04 min(100).

Ejemplo 24

5-Cloro-N-[3-(4-cianoanilino)-2-hidroxipropil]-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 336 (M+H, 100);

HPLC: tr(%) = 4,12 min(100).

Ejemplo 25

5-Cloro-N-{3-[4-(cianometil)anilino)-2-hidroxipropil}-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 350 (M+H, 100);

HPLC: tr(%) = 3,60 min(95,4).

Ejemplo 26

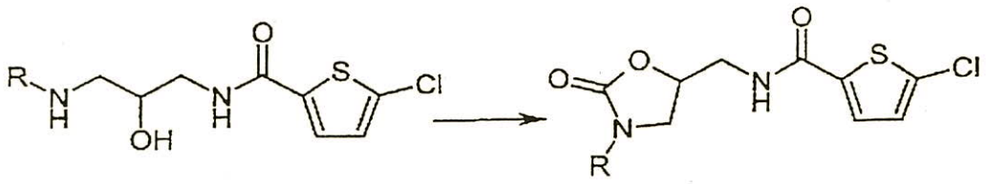
5-Cloro-N-{3-[3-(cianometil)anilino)-2-hidroxipropil}-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 350 (M+H, 100);

HPLC: tr(%) = 3,76 min(94,2).

Método general para la síntesis de derivados de 5-

cloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida 3-substituidos a partir de derivados de N-(3-amino-2-hidroxipropil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida substituidos



A una solución del derivado substituido de N-(3-amino-2-hidroxipropil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida (1,0 eq.) en THF absoluto (aprox. 0,1 mol/l) se le añade a temperatura ambiente carbodiimidazol (1,2 a 1,8 eq.) o un equivalente de fosgeno semejante. La mezcla se agita a temperatura ambiente o dado el caso a temperatura elevada (de hasta 70°C) durante 2 a 18 h, antes de concentrarla a vacío. El producto puede purificarse por cromatografía en gel de sílice (mezclas diclorometano-metanol o mezclas ciclohexano-acetato de etilo).

De este modo se prepararon:

<u>Ejemplo 27</u>

N-[(3-Bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofencarboxamida

EM(DCI, NH_4): m/z(%) = 372 (M+Na, 100), 351 (M+H, 45);

HPLC: tr(%) = 4,33 min(100).

Ejemplo 28

5-Cloro-N-{[3-(3-cianofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida

EM(DCI, NH_4): m/z(%) = 362 (M+H, 42), 145 (100);

HPLC: tr(%) = 4,13 min(100).

Ejemplo 29

5-Cloro-N-({3-[4-(cianometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 376 (M+H, 100);

HPLC: tr = 4,12 min.

Ejemplo 30

5-Cloro-N-({3-[3-(cianometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 376 (M+H, 100);

HPLC: tr = 4,17 min.

Los siguientes Ejemplos 31 a 35 se refieren al paso facultativo de amidinación del procedimiento, es decir que dado el caso se realiza.

Método general para la síntesis de amidinas y derivados de amidinas a partir de derivados de 5-cloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida cianometilfenilsubstituidos

El respectivo derivado de 5-cloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

cianometilfenilsubstituido (1,0 eq.) se agita junto con trietilamina (8,0 eq.) durante uno a dos días a TA en una solución saturadad de sulfuro de hidrógeno en piridina (aprox. 0,05-0,1 mol/l). La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (EtOAc) y se lava con ácido clorhídrico 2 N. La fase orgánica se seca con $MgSO_4$, se filtra y se evapora a vacío.

El producto bruto se disuelve en acetona (0,01-0,1 mol/l) y se mezcla con yoduro de metilo (40 eq.). La mezcla de reacción se agita de 2 a 5 h a temperatura ambiente (TA) y entonces se evapora a vacío.

El residuo se disuelve en metanol (0,01-0,1 mol/l) y para la síntesis de las amidinas no substituidas se mezcla con acetato amónico (3 eq.) y cloruro amónico (2 eq.). Para la síntesis de los derivados de amidina substituidos se adicionan aminas primarias o secundarias (1,5 eq.) y ácido acético (2 eq.) a la solución metanólica. Tras 5-30 h se elimina el disolvente a vacío y el residuo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice RP8 (agua/acetonitrilo 9/1-1/1 + 0,1% de ácido trifluoroacético).

De este modo se prepararon:

Ejemplo 31:

N-({3-[4-(2-Amino-2-iminoetil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 393 (M+H, 100);

HPLC: tr = 2,63 min.

Ejemplo 32:

5-Cloro-N-({3-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 419 (M+H, 100);

HPLC: tr = 2,61 min.

Ejemplo 33:

5-Cloro-N-[3-{3-[2-imino-2-(4-morfolinil)etil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 463 (M+H, 100);

HPLC: tr = 2,70 min.

Ejemplo 34:

5-Cloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(1-pirrolidinil)etil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 447 (M+H, 100);

HPLC: tr = 2,82 min.

Ejemplo 35:

N-({3-[3-(2-Amino-2-iminoetil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 393 (M+H, 100);

HPLC: tr = 2,60 min.

Los valores CI_{50} indicados en los ejemplos 1-35 precedentes se refieren al método de ensayo "medición de la inhibición del factor Xa", como se ha descrito anteriormente en la sección A "valoración de la actividad fisiológica", método de ensayo general a.1).

Los datos de HPLC indicados en los ejemplos 20-35 precedentes se obtuvieron en las condiciones siguientes:

Parámetros de HPLC

Solución A: acetonitrilo, Solución B: 0,6 g de HCl al 30%/l de agua

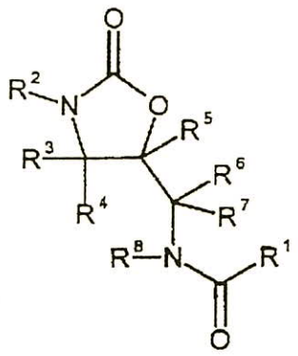
Flujo: 0,6 ml/min; Estufa de columna 50°C; Columna: Symmetrie C18 2,1x150 mm

Gradiente:	Tiempo[min]	%A	%B	Flujo
	0	10	90	0,6
	4	90	10	0,6
	9	90	10	0,6

La unidad de los tiempos de retención (tr) es el minuto.

Reivindicaciones

1. Compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

R^1 representa tiofeno (tienilo) dado el caso benzocondensado, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido;

R^2 representa un resto orgánico discrecional;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

exceptuados sin embargo los compuestos de fórmula general (I) en los que el resto R^1 es un resto 2-tiofeno no substituido y al mismo tiempo el resto R^2 representa un resto fenilo mono o polisubstituido y al mismo tiempo los restos R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 significan respectivamente hidrógeno.

2. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 1, caracterizados porque

R^1 representa tiofeno (tienilo) dado el caso benzocondensado, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido con un resto del grupo de halógeno; ciano; nitro; alquilo C_1-C_6, que dado el caso puede estar a su vez mono o polisubstituido con halógeno; cicloalquilo C_3-C_7; alcoxi C_1-C_6; imidazolinilo; $-C(=NH)NH_2$; carbamoílo; y mono y di-(alquil C_1-C_4)-aminocarbonilo.

3. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 2, caracterizados porque

R^1 representa tiofeno (tienilo), especialmente 2-tiofeno, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido con halógeno, preferiblemente cloro o bromo, o alquilo C_1-C_6, preferiblemente metilo, pudiendo estar el resto alquilo C_1-C_6 a su vez dado el caso mono o polisubstituido con halógeno, preferiblemente flúor.

4. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 1, caracterizados porque

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6, preferiblemente

hidrógeno o alquilo C_1-C_4, en especial hidrógeno.

5. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 1, caracterizados porque

R^2 representa un grupo de la fórmula siguiente:

$$Y\text{-}X'\text{-}(CH_2)_p\text{-}X\text{-}(CO)_n\text{-}(CH_2)_{o1}\text{-}(CR^9R^{10})_m\text{-}(CH_2)_{o2}\text{-}$$

en la que

m significa un número entero entre 0 y 6, preferiblemente entre 1 y 3,

n significa 0 ó 1,

p significa un número entero entre 0 y 3, preferiblemente 0 ó 1,

o1 significa el número entero 0 ó 1,

o2 significa el número entero 0 ó 1,

R^9 y R^{10} son iguales o distintos y representan hidrógeno; alquilo C_1-C_4, preferiblemente metilo; alcoxi C_1-C_4, preferiblemente metoxi; cicloalquilo C_3-C_7; hidroxi o flúor,

X y X' son iguales o distintos y representan O; $N\text{-}R^{11}$ o un enlace covalente, representando R^{11} H; alquilo C_1-C_4, preferiblemente metilo o cicloalquilo C_3-C_7,

Y representa un resto de hidrocarburo cíclico de 3 a 7 eslabones, saturado o

parcialmente insaturado, que dado el caso contiene 1 a 3 heteroátomos y/o heteromiembros de cadena iguales o distintos del grupo de N, O, S, SO y SO_2,

pudiendo estar este resto Y dado el caso substituido con un resto de hidrocarburo cíclico aromático de 5 a 6 eslabones o con uno de 3 a 7 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que dado el caso contiene hasta 3 heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S y pudiendo estar este dado el caso substituido a su vez con un resto del grupo de ciano; hidroxi; halógeno; alquilo C_1-C_4, $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; y $-NR^{14}R^{15}$,

en los que:

R^{12} significa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7;

R^{13} y $R^{13'}$ son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7;

y/o

R^{13} y $R^{13'}$ junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos de la serie de N, O y/o S;

R^{14} y R^{15} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7 o alcanoílo C_1-C_5;

y/o

este resto Y además puede estar dado el caso substituido con un resto del grupo de oxo; ciano; tiono; halógeno; $-OR^{16}$; $=NR^{16}$; $-NR^{16}R^{17}$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ y alquilo C_1-C_4,

pudiendo estar el alquilo C_1-C_4 dado el caso substituido a su vez con un resto del grupo de hidroxi; ciano; $-NR^{16}R^{17}$ y $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$,

en los que:

R^{16} y R^{17} son iguales o distintos e independientemente entre sí

significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7 o alcanoílo C_1-C_3;

R^{18} significa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7;

R^{19} y $R^{19'}$ son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7;

y/o

R^{19} y $R^{19'}$ junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos de la serie de N, O y/o S.

6. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 5, caracterizados porque

R^2 representa un grupo de la fórmula siguiente:

$$Y\text{-}X'\text{-}(CH_2)_p\text{-}X\text{-}(CO)_n\text{-}(CH_2)_{o1}\text{-}(CR^9R^{10})_m\text{-}(CH_2)_{o2}\text{-}$$

en la que

m significa un número entero entre 0 y 3,

n significifica el número entero 0 ó 1,

p significa el número entero 0 ó 1,

o1 significa el número entero 0 ó 1,

o2 significa el número entero 0 ó 1,

R^9 y R^{10} son iguales o distintos y representan hidrógeno; metilo; metoxi; hidroxi o flúor,

X y X' son iguales o distintos y representan O; N-R^{11} o un enlace covalente,

representando R^{11} H o metilo,

Y representa un resto de hidrocarburo cíclico saturado de 5 a 7 eslabones, que dado el caso contiene 1 a 2 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena iguales o distintos del grupo de N, O, S, SO y SO_2, en especial ciclohexilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, diazepinilo, pirrolidinilo y piperidinilo,

pudiendo estar este resto Y dado el caso substituido con un resto de hidrocarburo cíclico aromático de 5 a 6 eslabones o con uno saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones, que dado el caso contiene hasta 2 heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S y pudiendo estar este dado el caso substituido a su vez con un resto del grupo de ciano;

hidroxi; flúor; cloro; alquilo C_1-C_4, $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; y $-NR^{14}R^{15}$, en los que:

R^{12} significa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

R^{13} y $R^{13'}$ son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

y/o

R^{13} y $R^{13'}$ junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos de la serie de N, O y/o S, en especial piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo;

R^{14} y R^{15} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo o

también acetilo;

y/o

este resto Y además puede estar dado el caso substituido con un resto del grupo de oxo; ciano; tiono; flúor; cloro; $-OH$; $-OCH_3$; $=NR^{16}$; $-NH_2$; $-N(CH_3)_2$; $-C(=NR^{16})NR^{19}R^{19'}$ y metilo,

pudiendo estar el metilo dado el caso substituido a su vez con un resto del grupo de hidroxi; ciano; $-NR^{16}R^{17}$ y $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$,

en los que:

R^{16} y R^{17} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, metilo, cicloalquilo C_3-C_7 o acetilo;

R^{18} significa hidrógeno, metilo o cicloalquilo C_3-C_7;

R^{19} y $R^{19'}$ son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, metilo o cicloalquilo C_3-C_7;

y/o

R^{19} y $R^{19'}$ junto con el átomo de N al que están unidos forman un

heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos de la serie de N, O y/o S, en especial piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.

7. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 1, caracterizados porque

R^2 representa un grupo de la fórmula siguiente:

$$Z-(CO)_t-(CR^{20}R^{21})_s-$$

en la que:

s significa un número entero entre 1 y 6,

t significa 0 ó 1,

R^{20} y R^{21} son iguales o distintos y representan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7, hidroxi o flúor,

Z representa un resto escogido del grupo de ciano, $-C(NR^{22}R^{23})=NR^{24}$; $-CO(NH)_uNR^{22}R^{23}$; y $-NR^{25}R^{26}$,

en los que:

u significa 0 ó 1, preferiblemente 0, y

R^{22}, R^{23} y R^{24} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-

C_7, preferiblemente hidrógeno o metilo,

y/o

R^{22} y R^{23} junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de N, O, S, SO y/o SO_2;

R^{25} Y R^{26} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7, preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo, pudiendo estar el alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7 a su vez dado el caso substituidos con hidroxi o alcoxi C_1-C_6.

8. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 1, caracterizados porque

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

el resto "A" representa arilo C_6-C_{14}, preferiblemente arilo C_6-C_{10}, en especial fenilo o naftilo, con muy especial preferencia fenilo;

el resto "B" representa un heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene hasta 3 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena, en especial hasta 2 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena, de la serie de S, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "D" representa un heterociclo de 4 a 7 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que contiene hasta tres heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de S, SO, SO_2, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "M" representa -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, -O-, $-NH-CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, -CONH-, -NH-CO-, -COO-, -OOC-, -S- o representa un enlace covalente;

pudiendo estar los grupos "A", "B" y "D" anteriormente definidos dado el caso respectivamente mono o polisubstituidos con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; nitro; carbamoílo; piridilo; alcanoílo C_1-C_6; cicloalcanoílo C_3-C_7; arilcarbonilo C_6-C_{14}; heteroarilcarbonilo C_5-

C_{10}; alcanoiloxi C_1-C_6-metiloxi; $-COOR^{27}$; $-SO_2R^{27}$; $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; $-OR^{30}$; $-NR^{30}R^{31}$, alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7,

pudiendo estar el alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 a su vez dado el caso substituidos con un resto del grupo de ciano; $-OR^{27}$; $-NR^{28}R^{29}$; $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ y $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

en los que:

v significa 0 ó 1 y

R^{27}, R^{28} y R^{29} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7,

y/o

R^{27} y R^{28} o R^{27} y R^{29} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones con hasta tres, preferiblemente hasta dos, heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

R^{30} y R^{31} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-

C_7, alquilsulfonilo C_1-C_4, hidroxialquilo C_1-C_4, aminoalquilo C_1-C_4, di-(alquilamino C_1-C_4)-alquilo C_1-C_4, alcanoílo C_1-C_4, arilcarbonilo C_6-C_{14}, heteroarilcarbonilo C_5-C_{10}, alquilaminocarbonilo C_1-C_4 o -$CH_2C(NR^{27}R^{28})=R^{29}$.

9. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 8, caracterizados porque

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

el resto "A" representa fenilo o naftilo, en especial fenilo;

el resto "B" representa un heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene hasta 2 heteroátomos de la serie de S, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "D" representa un heterociclo de 5 a 6

eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que contiene hasta dos heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de S, SO, SO_2, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "M" representa -NH-, -O-, -NH-CH_2-, -CH_2NH-, -OCH_2-, -CH_2O-, -CONH-, -NH-CO- o representa un enlace covalente;

pudiendo estar los grupos "A", "B" y "D" anteriormente definidos dado el caso respectivamente mono o polisubstituidos con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; piridilo; alcanoílo C_1-C_3; arilcarbonilo C_6-C_{10}; heteroarilcarbonilo C_5-C_6; alcanoiloxi C_1-C_3-metiloxi; -C($NR^{27}R^{28}$)=NR^{29}; -CO$NR^{28}R^{29}$; -$SO_2NR^{28}R^{29}$; -OH; -$NR^{30}R^{31}$; alquilo C_1-C_4; y ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

pudiendo estar el alquilo C_1-C_4 y ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo a su vez dado el caso substituidos con un resto del grupo de ciano; -OH; -OCH_3; -$NR^{26}R^{29}$; -CO(NH)$_v$($NR^{27}R^{28}$) y -C($NR^{27}R^{28}$)=NR^{29},

en los que:

v significa 0 ó 1, preferiblemente 0, y R^{27}, R^{28} y R^{29} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan

hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

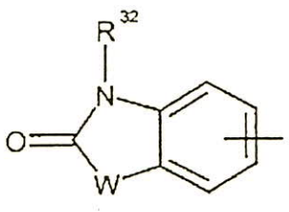
y/o

R^{27} y R^{28} o R^{27} y R^{29} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones con hasta dos heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

R^{30} y R^{31} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilsulfonilo C_1-C_4, hidroxialquilo C_1-C_4, aminoalquilo C_1-C_4, di-(alquilamino C_1-C_4)-alquilo C_1-C_4, alcanoílo C_1-C_3 o fenilcarbonilo.

10. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 1, caracterizados porque

R^2 representa un grupo de la siguiente fórmula:



,

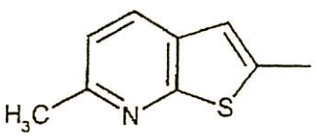
en la que

R^{32} representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4, preferiblemente hidrógeno o metilo, y

W representa S, NH u O, preferiblemente S.

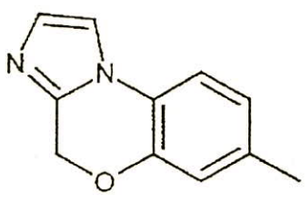
11. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 1, caracterizados porque

R^2 es un grupo de la siguiente fórmula



12. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 1, caracterizados porque

R^2 es un grupo de la siguiente fórmula

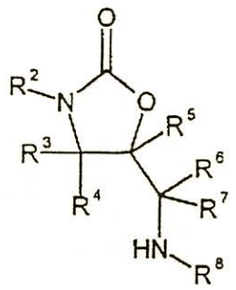


13. Procedimiento para la preparación de oxazolidinonas substituidas conforme a las reivindicaciones 1 a 12, en el que

o bien según una alternativa de procedimiento

[A] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general

(II)

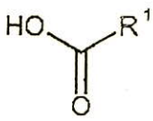


(II),

en la que

los restos R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen el significado anteriormente indicado,

con ácidos carboxílicos de fórmula general (III)



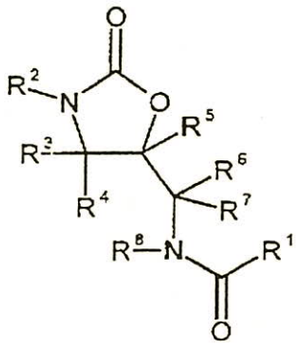
(III),

en la que

el resto R^1 tiene el significado anteriormente indicado,

o bien con los correspondientes halogenuros de los ácidos carboxílicos, preferiblemente los cloruros de los ácidos carboxílicos, o bien con los correspondientes anhídridos simétricos o mixtos de los ácidos carboxílicos de fórmula general (III) anteriormente definidos,

en disolventes inertes, dado el caso en presencia de un reactivo de activación o de acoplamiento y/o una base, para obtener compuestos de fórmula general (I)



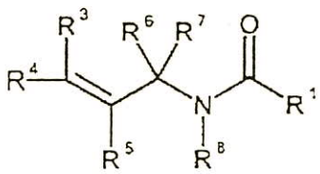
(I),

en la que

los restos R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen el significado anteriormente indicado,

o bien según una alternativa de procedimiento

[B] Se transforman compuestos de fórmula general (IV)

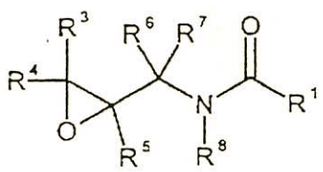


(IV),

en la que

los restos R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen el significado anteriormente indicado,

con un oxidante selectivo adecuado en un disolvente inerte, en el correspondiente epóxido de fórmula general (V)



(V),

en la que

los restos R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen el significado anteriormente indicado,

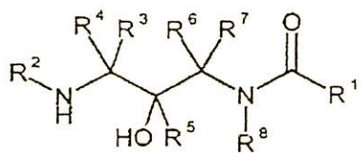
y por reacción en un disolvente inerte, dado el caso en presencia de un catalizador, con una amina de fórmula general (VI)

$$R^2\text{-}NH_2 \qquad \textbf{(VI)},$$

en la que

el resto R^2 tiene el significado anteriormente indicado,

se obtienen en primer lugar los compuestos de fórmula general (VII)



(VII),

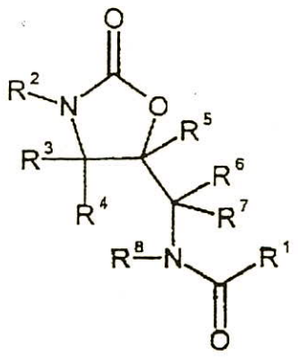
en la que

los restos R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen el significado anteriormente indicado,

y

a continuación, en disolventes inertes y en presencia de fosgeno o equivalentes de fosgeno como p.ej. carbonildiimidazol (CDI), se ciclan obteniéndose los

compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

los restos R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen el significado anteriormente indicado,

en donde, tanto en la alternativa [A] de procedimiento como también en la alternativa [B] de procedimiento, en el caso de que R^2 contenga un resto de hidrocarburo cíclico de 3 a 7 eslabones, saturado o parcialmente insaturado con uno o varios heteroátomos iguales o distintos del grupo de N y S, puede realizarse a continuación una oxidación con un oxidante selectivo para formar la correspondiente sulfona, sulfóxido o N-óxido,

y/o

en donde, tanto en la alternativa [A] de procedimiento como también en la alternativa [B] de procedimiento, en el caso de que el compuesto preparado de este modo presente un grupo ciano en la molécula, puede

realizarse a continuación una amidinación de este grupo ciano por métodos convencionales.

14. Oxazolidinonas substituidas de fórmula general (I) conforme a las reivindicaciones 1 a 12 para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades.

15. Oxazolidinonas substituidas de fórmula general (I) conforme a las reivindicaciones 1 a 12 para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades tromboembólicas, en especial infarto cardiaco, angina de pecho (incluida la angina inestable), reoclusiones y reestenosis tras una angioplastia o bypass aortocoronario, apoplejía cerebral, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas.

16. Oxazolidinonas substituidas de fórmula general (I) conforme a las reivindicaciones 1 a 12 para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades que se ven influidas positivamente mediante la inhibición del factor Xa.

17. Oxazolidinonas substituidas de fórmula general (I) conforme a las reivindicaciones 1 a 12 para el

tratamiento de la coagulación intravascular diseminada (DIC).

18. Oxazolidinonas substituidas de fórmula general (I) conforme a las reivindicaciones 1 a 12 para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades como aterosclerosis; artritis; enfermedad de Alzheimer o cáncer.

19. Oxazolidinonas substituidas de fórmula general (I) conforme a las reivindicaciones 1 a 12 para impedir la coagulación sanguínea *ex vivo*, en especial en sangre conservada o en muestras biológicas que contienen factor Xa.

20. Medicamento o composición farmacéutica que contiene al menos una oxazolidinona substituida de fórmula (I) conforme a las reivindicaciones 1 a 12 así como uno o varios coadyuvantes o vehículos farmacéuticamente inocuos.

21. Medicamento o composición farmacéutica conforme a la reivindicación 20 para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades tromboembólicas, en especial infarto cardiaco, angina de pecho (incluida la angina inestable), reoclusiones y reestenosis tras una angioplastia o bypass

aortocoronario, apoplejía cerebral, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas.

22. Medicamento o composición farmacéutica conforme a la reivindicación 20 ó 21 para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades que se ven influidas positivamente mediante la inhibición del factor Xa.

23. Medicamento o composición farmacéutica conforme a la reivindicación 20 para el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada (DIC).

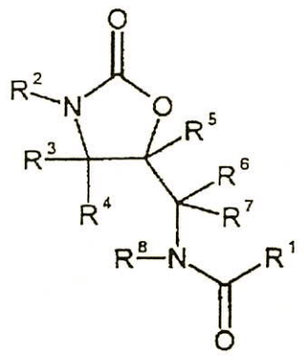
24. Medicamento o composición farmacéutica conforme a la reivindicación 20 para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades como aterosclerosis; artritis; enfermedad de Alzheimer o cáncer.

25. Medicamento o composición farmacéutica conforme a la reivindicación 20 para impedir la coagulación sanguínea *ex vivo*, en especial en sangre conservada o en muestras biológicas que contienen factor Xa.

26. Uso de oxazolidinonas substituidas de fórmula (I)

conforme a las reivindicaciones 1 a 12 para la fabricación de medicamentos o composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades.

27. Uso de compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

R^1 representa tiofeno (tienilo) dado el caso benzocondensado, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido;

R^2 representa un resto orgánico discrecional;

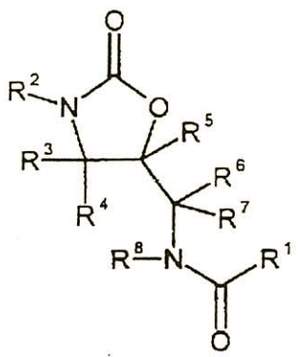
R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

para la fabricación de medicamentos o composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades tromboembólicas, en especial infarto cardiaco, angina de pecho (incluida la angina inestable),

reoclusiones y reestenosis tras una angioplastia o bypass aortocoronario, apoplejía cerebral, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas.

28. Uso de compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

R^1 representa tiofeno (tienilo) dado el caso benzocondensado, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido;

R^2 representa un resto orgánico discrecional;

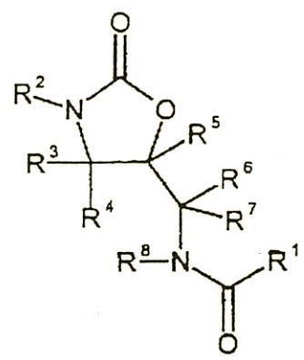
R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

para la fabricación de medicamentos o composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o tratamiento de

enfermedades que se ven influidas positivamente mediante la inhibición del factor Xa.

29. Uso de compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

R^1 representa tiofeno (tienilo) dado el caso benzocondensado, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido;

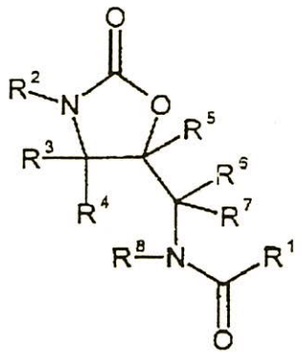
R^2 representa un resto orgánico discrecional;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

para la fabricación de medicamentos o composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada (DIC).

30. Uso de compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

R^1 representa tiofeno (tienilo) dado el caso benzocondensado, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido;

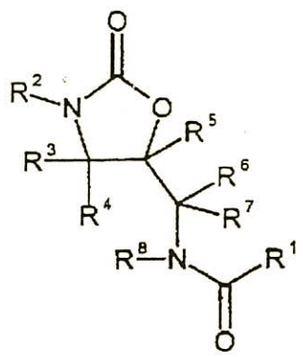
R^2 representa un resto orgánico discrecional;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

para la fabricación de medicamentos o composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades como aterosclerosis; artritis; enfermedad de Alzheimer o cáncer.

31. Uso de compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

R^1 representa tiofeno (tienilo) dado el caso benzocondensado, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido;

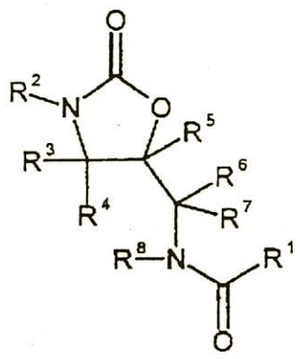
R^2 representa un resto orgánico discrecional;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

para la fabricación de medicamentos o composiciones farmacéuticas para impedir la coagulación sanguínea *ex vivo*, en especial en sangre conservada o en muestras biológicas que contienen factor Xa.

32. Uso de compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

R^1 representa tiofeno (tienilo) dado el caso benzocondensado, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido;

R^2 representa un resto orgánico discrecional;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

para la fabricación de medicamentos o composiciones farmacéuticas para la inhibición del factor Xa.

33. Uso conforme a una de las reivindicaciones 27 a 32, caracterizado porque en la fórmula general (I)

R^1 representa tiofeno (tienilo) dado el caso benzocondensado, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido con un resto del grupo de halógeno; ciano; nitro; alquilo C_1-C_3, que dado el

caso puede estar a su vez mono o polisubstituido con halógeno; cicloalquilo C_3-C_7; alcoxi C_1-C_6; imidazolinilo; $-C(=NH)NH_2$; carbamoílo; y mono y di-(alquil C_1-C_4)-aminocarbonilo.

34. Uso conforme a la reivindicación 33, caracterizado porque en la fórmula general (I)

R^1 representa tiofeno (tienilo), especialmente 2-tiofeno, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido con halógeno, preferiblemente cloro o bromo, o alquilo C_1-C_6, preferiblemente metilo, pudiendo estar el resto alquilo C_1-C_6 a su vez dado el caso mono o polisubstituido con halógeno, preferiblemente flúor.

35. Uso conforme a una de las reivindicaciones 27 a 32, caracterizado porque en la fórmula general (I)

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6, preferiblemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4, en especial hidrógeno.

36. Uso conforme a una de las reivindicaciones 27 a 32, caracterizado porque en la fórmula general (I)

R^2 representa un grupo de la fórmula siguiente:

$$Y\text{-}X'\text{-}(CH_2)_p\text{-}X\text{-}(CO)_n\text{-}(CH_2)_{o1}\text{-}(CR^9R^{10})_m\text{-}(CH_2)_{o2}\text{-}$$

en la que

m significa un número entero entre 0 y 6, preferiblemente entre 1 y 3,

n significa 0 ó 1,

p significa un número entero entre 0 y 3, preferiblemente 0 ó 1,

o1 significa el número entero 0 ó 1,

o2 significa el número entero 0 ó 1,

R^9 y R^{10} son iguales o distintos y representan hidrógeno; alquilo C_1-C_4, preferiblemente metilo; alcoxi C_1-C_4, preferiblemente metoxi; cicloalquilo C_3-C_7; hidroxi o flúor,

X y X' son iguales o distintos y representan O; N-R^{11} o un enlace covalente,

representando R^{11} H; alquilo C_1-C_4, preferiblemente metilo o cicloalquilo C_3-C_7,

Y representa un resto de hidrocarburo cíclico de 3 a 7 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que dado el caso contiene 1 a 3 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena iguales o distintos del grupo de N, O, S, SO y SO_2,

pudiendo estar este resto Y dado el caso substituido con un resto de

hidrocarburo cíclico aromático de 5 a 6 eslabones o con uno de 3 a 7 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que dado el caso contiene hasta 3 heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S y pudiendo estar este dado el caso substituido a su vez con un resto del grupo de ciano; hidroxi; halógeno; alquilo C_1-C_4, $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; y $-NR^{14}R^{15}$, en los que:

R^{12} significa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7;

R^{13} y $R^{13'}$ son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7;

y/o

R^{13} y $R^{13'}$ junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos de la serie de N, O y/o S;

R^{14} y R^{15} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7 o alcanoílo C_1-C_5;

y/o

este resto Y además puede estar dado el caso substituido con un resto del grupo de oxo; ciano; tiono; halógeno; $-OR^{16}$; $=NR^{16}$; $-NR^{16}R^{17}$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ y alquilo C_1-C_4,

pudiendo estar el alquilo C_1-C_4 dado el caso substituido a su vez con un resto del grupo de hidroxi; ciano; $-NR^{16}R^{17}$ y $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$,

en los que:

R^{16} y R^{17} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7 o alcanoílo C_1-C_3;

R^{18} significa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7;

R^{19} y $R^{19'}$ son iguales o distintos e independientemente entre sí

significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7;

y/o

R^{19} y $R^{19'}$ junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos de la serie de N, O y/o S.

37. Uso conforme a la reivindicación 36, caracterizado porque en la fórmula general (I)

R^2 representa un grupo de la fórmula siguiente:

$$Y\text{-}X'\text{-}(CH_2)_p\text{-}X\text{-}(CO)_n\text{-}(CH_2)_{o1}\text{-}(CR^9R^{10})_m\text{-}(CH_2)_{o2}\text{-}$$

en la que

m significa un número entero entre 0 y 3,

n significifica el número entero 0 ó 1,

p significa el número entero 0 ó 1,

o1 significa el número entero 0 ó 1,

o2 significa el número entero 0 ó 1,

R^9 y R^{10} son iguales o distintos y representan hidrógeno; metilo; metoxi; hidroxi o flúor,

X y X' son iguales o distintos y representan O; $N\text{-}R^{11}$ o un enlace covalente,

representando R^{11} H o metilo,

Y representa un resto de hidrocarburo cíclico saturado de 5 a 7 eslabones, que dado el caso contiene 1 a 2 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena iguales o distintos del grupo de N, O, S, SO y SO_2, en especial ciclohexilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, diazepinilo, pirrolidinilo y piperidinilo,

pudiendo estar este resto Y dado el caso substituido con un resto de hidrocarburo cíclico aromático de 5 a 6 eslabones o con uno saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones, que dado el caso contiene hasta 2 heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S y

pudiendo estar este dado el caso substituido a su vez con un resto del grupo de ciano; hidroxi; flúor; cloro; alquilo C_1-C_4, $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; y $-NR^{14}R^{15}$, en los que:

R^{12} significa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

R^{13} y $R^{13'}$ son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

y/o

R^{13} y $R^{13'}$ junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos de la serie de N, O y/o S, en especial piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo;

R^{14} y R^{15} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo o también acetilo;

y/o

este resto Y además puede estar dado el caso substituido con un resto del grupo de oxo; ciano; tiono; flúor; cloro; -OH; $-OCH_3$; $=NR^{16}$; $-NH_2$; -

$N(CH_3)_2$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ y metilo, pudiendo estar el metilo dado el caso substituido a su vez con un resto del grupo de hidroxi; ciano; $-NR^{16}R^{17}$ y $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$, en los que:

R^{16} y R^{17} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, metilo, cicloalquilo C_3-C_7 o acetilo;

R^{18} significa hidrógeno, metilo o cicloalquilo C_3-C_7;

R^{19} y $R^{19'}$ son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, metilo o cicloalquilo C_3-C_7;

y/o

R^{19} y $R^{19'}$ junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos de la serie de N, O y/o S, en especial piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.

38. Uso conforme a una de las reivindicaciones 27 a 32, caracterizado porque en la fórmula general (I)

R^2 representa un grupo de la fórmula siguiente:

$$Z-(CO)_t-(CR^{20}R^{21})_s-$$

en la que:

s significa un número entero entre 1 y 6,

t significa 0 ó 1,

R^{20} y R^{21} son iguales o distintos y representan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7, hidroxi o flúor,

Z representa un resto escogido del grupo de ciano, $-C(NR^{22}R^{23})=NR^{24}$; $-CO(NH)_uNR^{22}R^{23}$; y $-NR^{25}R^{26}$,

en los que:

u significa 0 ó 1, preferiblemente 0, y

R^{22}, R^{23} y R^{24} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7, preferiblemente hidrógeno o metilo,

y/o

R^{22} y R^{23} junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de

N, O, S, SO y/o SO_2;

R^{25} Y R^{26} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7, preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo, pudiendo estar el alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7 a su vez dado el caso substituidos con hidroxi o alcoxi C_1-C_6.

39. Uso conforme a una de las reivindicaciones 27 a 32, caracterizado porque en la fórmula general (I)

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

el resto "A" representa arilo C_6-C_{14}, preferiblemente arilo C_6-C_{10}, en especial fenilo o naftilo, con muy especial preferencia fenilo;

el resto "B" representa un heterociclo aromático de

5 ó 6 eslabones, que contiene hasta 3 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena, en especial hasta 2 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena, de la serie de S, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "D" representa un heterociclo de 4 a 7 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que contiene hasta tres heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de S, SO, SO_2, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "M" representa -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, -O-, $-NH-CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, -CONH-, -NH-CO-, -COO-, -OOC-, -S- o representa un enlace covalente;

pudiendo estar los grupos "A", "B" y "D" anteriormente definidos dado el caso respectivamente mono o polisubstituidos con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; nitro; carbamoílo; piridilo; alcanoílo C_1-C_6; cicloalcanoílo C_3-C_7; arilcarbonilo C_6-C_{14}; heteroarilcarbonilo C_5-C_{10}; alcanoiloxi C_1-C_6-metiloxi; $-COOR^{27}$; $-SO_2R^{27}$; $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; $-OR^{30}$; $-NR^{30}R^{31}$, alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7,

pudiendo estar el alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 a su vez dado el caso substituidos con un resto del grupo de ciano; $-OR^{27}$; $-NR^{28}R^{29}$; $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ y -

$C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

en los que:

v significa 0 ó 1 y

R^{27}, R^{28} y R^{29} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7,

y/o

R^{27} y R^{28} o R^{27} y R^{29} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones con hasta tres, preferiblemente hasta dos, heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

R^{30} y R^{31} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7, alquilsulfonilo C_1-C_4, hidroxialquilo C_1-C_4, aminoalquilo C_1-C_4, di-(alquilamino C_1-C_4)-alquilo C_1-C_4, alcanoílo C_1-C_4, arilcarbonilo C_6-C_{14}, heteroarilcarbonilo C_5-C_{10}, alquilaminocarbonilo C_1-C_4 o -$CH_2C(NR^{27}R^{28})=R^{29}$.

450 A55

40. Uso conforme a la reivindicación 39, caracterizado porque en la fórmula general (I)

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

el resto "A" representa fenilo o naftilo, en especial fenilo;

el resto "B" representa un heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene hasta 2 heteroátomos de la serie de S, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "D" representa un heterociclo de 5 a 6 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que contiene hasta dos heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de S, SO, SO_2, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "M" representa -NH-, -O-, -NH-CH_2-, -CH_2NH-, -OCH_2-, -CH_2O-, -CONH-, -NH-CO- o representa un enlace covalente;

pudiendo estar los grupos "A", "B" y "D" anteriormente definidos dado el caso respectivamente mono o polisubstituidos con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; piridilo; alcanoílo C_1-C_3; arilcarbonilo C_6-C_{10}; heteroarilcarbonilo C_5-C_6; alcanoiloxi C_1-C_3-metiloxi; $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; $-OH$; $-NR^{30}R^{31}$; alquilo C_1-C_4; y ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

pudiendo estar el alquilo C_1-C_4 y ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo a su vez dado el caso substituidos con un resto del grupo de ciano; $-OH$; $-OCH_3$; $-NR^{28}R^{29}$; $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ y $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

en los que:

v significa 0 ó 1, preferiblemente 0, y R^{27}, R^{28} y R^{29} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

y/o

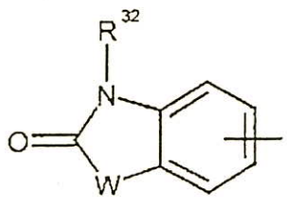
R^{27} y R^{28} o R^{27} y R^{29} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones

con hasta dos heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

R^{30} y R^{31} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilsulfonilo C_1-C_4, hidroxialquilo C_1-C_4, aminoalquilo C_1-C_4, di-(alquilamino C_1-C_4)-alquilo C_1-C_4, alcanoílo C_1-C_3 o fenilcarbonilo.

41. Uso conforme a una de las reivindicaciones 27 a 32, caracterizado porque en la fórmula general (I)

R^2 representa un grupo de la siguiente fórmula:



,

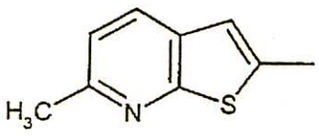
en la que

R^{32} representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4, preferiblemente hidrógeno o metilo, y

W representa S, NH u O, preferiblemente S.

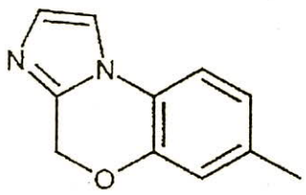
42. Uso conforme a una de las reivindicaciones 27 a 32, caracterizado porque en la fórmula general (I)

R^2 es un grupo de la siguiente fórmula



43. Uso conforme a una de las reivindicaciones 27 a 32, caracterizado porque en la fórmula general (I)

R^2 es un grupo de la siguiente fórmula

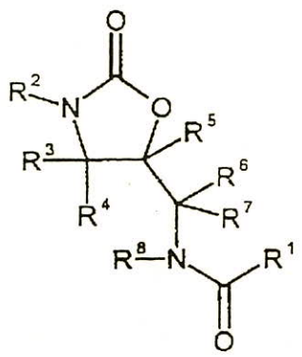


454
A57

Resumen

Oxazolidinonas substituidas y su uso

La invención se refiere al campo de la coagulación sanguínea. Se describen nuevos derivados de oxazolidinona de fórmula general (I)



(I),

procedimientos para su preparación así como su uso como principio activo en medicamentos para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades.

455

458

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00097415 00000000 Folios: 458
Fecha (AMD): 2000-12-22 16:37:00
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 71,571
FECHA : NOVIEMBRE 20 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2825220	16,327,000.00

***** 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	608,000.00
			TOTAL : $	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Rdo 00698-801-139-8

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
GoBo: 00698 80/139.8

459

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00097415 00000000 Folios: 458
Fecha (AMD): 2000-12-22 16:37:00
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

456

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [ ] **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 de trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____.
Firma Responsable

Fecha:_____.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

457 4.60

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
EMILIO FERRERO
Apoderado sustituto

REFERENCIA:	Radicación No.	00-97415
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0816
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k,Dec 486/2000).

- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en la solicitud no aparece la misma. (Art. 27-b, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) 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 artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 MAR 2001.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

461
458

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00097415 00000002 Folios: 8
Fecha (AMD): 2001-05-25 17:04:30
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente No. **00.097.415**

Solicitante : **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**

Asunto : Solicitud de patente para:
"OXAZOLIDINONAS SUBSTITUIDAS Y SU USO"

Fecha de la solicitud : 22 de diciembre de 2000

TRAMITE:02 - EVENTO:01 - ACTUACION:444

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio número 0816, notificado por fijación en lista del 29 de marzo de 2001.

2. Mediante el oficio número 0816 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1. **Documento de cesión del derecho a la patente**. Presento junto con este escrito el documento de cesión de los inventores al solicitante debidamente legalizado, junto con su traducción.

2.2. **Dirección del solicitante.** Confirmo mediante este escrito que la dirección completa del solicitante es:

Bayer Aktiengesellschaft
Konzernbereich RP
Patente und Lizenzen
51368 Leverkusen
Alemania

CAVELIER
ABOGADOS

462
459

3. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

Bogotá, 25 MAYO 2001

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

VCR
COLO 00698-801-139-8
JJC-ID-991

463 M
460

CESION

Yo,(Nosotros), abajo firmado(s)

1. Alexander STRAUB
2. Thomas LAMPE
3. Jens POHLMANN
4. Susanne ROHRIG
5. Elisabeth PERZBORN
6. Karl-Heinz SCHLEMMER
7. Joseph PERNERSTORFER

domiciliado(s) en

1. Moospfad 30
   42113 Wuppertal
   Alemania
2. Briller Str. 46
   42105 Wuppertal
   Alemania
3. Kronenstr. 14
   42285 Wuppertal
   Alemania
4. Buschstr. 20
   45276 Essen
   Alemania
5. Am Tescher Busch 13
   42327 Wuppertal
   Alemania
6. Wildsteig 22 a
   42113 Wuppertal
   Alemania
7. Alsenstr. 19
   42109 Wuppertal
   Alemania

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

Oxazolidinonas substituidas y su uso

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

Bayer Aktiengesellschaft

constituída y existente de conformidad con las leyes de

Alemania

domiciliada en

D 51368 Leverkusen,
Alemania

ASSIGNMENT

I (We), the undersigned,

1. **Alexander STRAUB**
2. **Thomas LAMPE**
3. **Jens POHLMANN**
4. **Susanne RÖHRIG**
5. **Elisabeth PERZBORN**
6. **Karl-Heinz SCHLEMMER**
7. **Joseph PERNERSTORFER**

of

1. **Moospfad 30**
   42113 Wuppertal
   Germany
2. **Briller Str. 46**
   42105 Wuppertal
   Germany
3. **Kronenstr.14**
   42285 Wuppertal
   Germany
4. **Buschstr. 20**
   45276 Essen
   Germany
5. **Am Tescher Busch 13**
   42327 Wuppertal
   Germany
6. **Wildsteig 22 a**
   42113 Wuppertal
   Germany
7. **Alsenstr. 19**
   42109 Wuppertal
   Germany

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention

Substituted oxazolidinones and their use

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

Bayer Aktiengesellschaft

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Germany

domiciled in

D 51368 Leverkusen,
Germany

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Dado y firmado hoy / Given and signed this
en/in

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los dias del mes de

20

ante mí, Notario Público de

compareció(eron) personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

NOTARIAL AUTHENTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this day of

20

before me, a Notary Public of

personally appeared

to me known, an known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has(have) legal capacity to execute it.

465
462

Nummer 856 der Urkundenrolle für 2001

Ich beglaubige hiermit die vorstehenden, vor mir geleisteten Namensunterschriften von:

1. Herrn Alexander Straub, Moospfad 30, 42113 Wuppertal, Germany,
2. Herrn Thomas Lampe, Briller Straße 46, 42105 Wuppertal, Germany,
3. Herrn Jens Pohlmann, Kronenstraße 14, 42285 Wuppertal, Germany,
4. Frau Susanne Röhrig, Buschstraße 20, 45276, Essen, Germany,
5. Frau Elisabeth Perzborn, Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal, Germany,
6. Herrn Karl-Heinz Schlemmer, Wildsteig 22 a, 42113 Wuppertal, Germany,
7. Herrn Joseph Pernerstorfer, Alsenstraße 19, 42109 Wuppertal, Germany,

alle von Person bekannt.

Wuppertal-Elberfeld, den 25. April 2001

Dr. Anton, Notar

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Herrn Notar Dr. Udo Anton

3. in seiner Eigenschaft als Notar in Wuppertal

4. sie ist versehen mit dem Stempel/Siegel des (der) Notars Dr. Udo Anton, Notar in Wuppertal.

Bestätigt

5. in Wuppertal 6. am 27.04.2001

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 910 E - 1481/2001

9. Stempel / Siegel:

10. Unterschrift: In Vertretung

(Wilden)

PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS · WUPPERTAL · 88

Kostenrechnung
§§ 141, 154 KostO.

Geschäftswert: DM 5.000,-

Gebühr §§ 141, 32 1,5	DM	20,-
Zusatzgeb. §§ 58, 59	DM	20,-
	DM	,
Schreibgeb. §§ 136, 152	DM	,
	DM	,
§§ 137, 152	DM	,
Umsatzsteuer 16 %	DM	,
v. DM 40,-	DM	6,40
Insgesamt	DM	46,40

Notar:

TRADUCCION OFICIAL No. 8390

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

---

Traducción de las legalizaciones en alemán que se encuentran a continuación de un documento de cesión, por medio del cual los señores 1) Alexander STRAUB, 2) Thomas LAMPE, 3) Jens POHLMANN, 4) Susanne RÖHRIG, 5) Elisabeth PERZBORN, 6) Karl-Heinz SCHLEMMER, 7) Joseph PERNERSTORFER, domiciliados en 1) Moospfad 30, 42113, Wuppertal, Alemania, 2) Briller Str. 46, 42105 Wuppertal, Alemania, 3) Kronenstr. 14, 42285 Wuppertal, Alemania, 4) Buschstr. 20, 45276 Essen, Alemania, 5) Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal, Alemania, 6) Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal, Alemania, 7) Alsenstr. 19, 42109 Wuppertal, Alemania, respectivamente, declaran ser los únicos y verdaderos inventores de la invención **Oxazolidinonas substituidas y su uso**, y ceden sin limitación a la sociedad BAYER Aktiengesellschaft, domiciliada en D-51368 Leverkusen, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención. Hay 7 firmas ilegibles.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

467 464

Protocolo notarial 856/2001

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores

1. Alexander STRAUB, domiciliado en Moospfad 30, 42113, Wuppertal, Alemania,
2. Thomas LAMPE, domiciliado en Briller Str. 46, 42105 Wuppertal, Alemania,
3. Jens POHLMANN, domiciliado en Kronenstr. 14, 42285 Wuppertal, Alemania,
4. Susanne RÖHRIG, domiciliada en Buschstr. 20, 45276 Essen, Alemania
5. Elisabeth PERZBORN, domiciliado en Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal, Alemania,
6. Karl-Heinz SCHLEMMER, domiciliado en Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal, Alemania
7. Josepf PERNERSTORFER, domiciliado en Alsenstr. 19, 42109 Wuppertal, Alemania,

a quienes conozco en persona.

Wuppertal-Elberfeld, 25 de abril 2001.

Fdo.: firma ilegible
Dr. Anton, Notario

(Hilo y oblea notarial en relieve

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

Costas

Valor DM 5.000,-

Derechos Art. 32,45	DM 20,-
Derechos Art. 58	DM 20,-
IVA	DM 6,40
	DM 46,40

Fdo.: firma ilegible, notario

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre 1961)

1. País: República Federal de Alemania
   Este documento público
2. Ha sido firmado por el notario Dr. Udo Anton
3. Actuando en calidad de notario de Wuppertal
4. Lleva el sello del notario Dr. Udo Anton, notario de Wuppertal

Certificado

5. en Wuppertal 6. El 27.04.2001
7 por el Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No 910 E - 1481/2001
9. Sello 10. Firma

El Presidente del Fdo.: firma ilegible
Tribunal Regional de Colonia p.e. Fdo. Wilden

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 22 de mayo 2001.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

138001

Luz Amaya

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 MAY 24 A 11:01

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

466
466

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 469

Radicación no 00-97415

Concepto Técnico no 1404 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/421//31/16

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [✔]	NO [ ]	Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
SI [✔]	NO [ ]	Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
SI [✔]	NO [ ]	Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
SI [✔]	NO [ ]	NO ES APLICABLE [ ] Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
SI [✔]	NO [ ]	Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
SI [ ]	NO [ ]	NO ES APLICABLE [✔] Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
SI [ ]	NO [ ]	NO ES APLICABLE [✔]Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
SI [ ]	NO [✔]	La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
SI [✔]	NO [ ]	La prioridad coincide con la materia reivindicada.
SI [✔]	**NO [ ]**	**CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

1. Anexa documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante.

EXAMINADOR TÉCNICO
202047

Bogotá D. C., Octubre 17 de 2002

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

467 467

Folio 470

2020
Bogotá DC

Doctor
EMILIO FERRERO
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	00-97415
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	1899
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, a los 08 NOV. 2002

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202047

NO 525

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

468 471

CAVELIER

ABOGA

EDIFICIO
CARRERA 4 N
BOGOTA 8, C

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

(1) 347-3611
(1) 310-4995

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00097415 00000003
Fecha (AMD): 2003-08-27 16:41:57 Folios: 2
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

TRÁMITE : 002 EVENTO : 001 ACTUACIÓN : 538

Referencia	:	Expediente No. 00-097.415
Asunto	:	Solicitud de patente para: OXAZOLIDINONAS SUBSTITUIDAS Y SU USO
Solicitante	:	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
Fecha de solicitud	:	22 de diciembre de 2000
Publicada en	:	la Gaceta No. 525 del 28 de febrero de 2003

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo No. 03-59,882 por valor de $335.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 41687 del 24 de diciembre de 2002.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo, para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá, 27 AGO. 2003
Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 00698-801-139-8
MRE/JFR/ID-001364/WPCL0698

469 472

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00097415 00000003 Folios: 2
Fecha (AMD): 2003-08-27 16:41:57
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 59,882
FECHA : AGOSTO 25 DE 2003

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15534375	25/08/2003	72,770,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85	EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	335,000.00
			TOTAL : $	335,000.00

SON: TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Colo 00698-801-139-8

470 473

CAVELIER ABOGADOS – COLO 14033-803-005-3

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00097415 00000004 Folios: 15ión
Fecha (AMD): 2004-09-14 17:17:08
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEI
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES 2000-10

1 SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2 SOLICITANTE

Nombre: **BAYER HEALTHCARE AG.** sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República de Alemania.

Dirección: D-51368 Leverkusen, Alemania

Teléfono: 546 09 70
E-mail: clientes@camyp.com
Fax: 249 40 70
Domicilio: Leverkusen, Alemania

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: Emilio FERRERO

Dirección: Carrera 4ª No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
E-mail: cavelier@cavelier.com
Fax: 217 92 11
Domicilio: Bogotá, Colombia

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: 438.019 TP 31.929

4 **Número de expediente: 00.097.415** **Clase: C07D 263/18**

Título del Invento: OXAZOLIDINONAS SUBSTITUIDAS Y SU USO

5 Descripción de la corrección o modificación solicitada:

La sociedad **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,** domiciliada en D-51368 Leverkusen, Alemania, traspasó el derecho a la patente que se tramita en este expediente a **BAYER HEALTHCARE AG.** con domicilio en 51368 Leverkusen, Alemania.

Por lo tanto solicito a usted se sirva ordenar la anotación del mencionado traspaso en los libros de la Propiedad Industrial y expedir el certificado de patente a favor de la sociedad **BAYER HEALTHCARE AG.**

6 **Comprobante de pago No. 04 – 70,736** **Fecha: 6 de septiembre de 2004**

7 Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa por $ 87.000.oo
☒ Poderes, si fuere el caso
☒ Certificado de existencia y representación legal, cuando el solicitante sea persona jurídica
☒ Documento que acredita el traspaso.

8

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA: _____
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JGG / ID.38

466

471 - 474

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a Nº 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

180

Documento de Traspaso, Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales registradas o pendientes de registro, licencias

Assignment with Representation and Power of Attorney with notarial authentication and Apostille for granted or pending patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

DOCUMENTO DE TRASPASO, REPRESENTACION Y PODER

Yo, (nosotros), abajo firmado (s) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

domiciliado (s) en D-51368 Leverkusen, Alemania

aquí llamado (s) CEDENTE(s), propietario(s) de la(s) solicitudes de patente y patentes en Colombia como sigue: VER LISTA ANEXA

declara(n) por el presente instrumento que cede(n) la(s) solicitudes de patente y patentes indicadas en la LISTA ANEXA a BAYER HEALTHCARE AG

sociedad organizada y existente bajo las leyes de Alemania

domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania

(aquí llamada la CESIONARIA). Por el presente acto, la CESIONARIA acepta dicho traspaso y nombra a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

ASSIGNMENT WITH REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

of D-51368 Leverkusen, Germany

hereinafter the ASSIGNOR(s) owner of the patent applications and patents in Colombia as follows: SEE ATTACHED LIST

declares by this document that assigns the mentioned patent applications and patents in the ATTACHED LIST to BAYER HEALTHCARE AG

a corporation organized and existent under the law of Germany

and domiciled in 51368 Leverkusen, Germany

which in this document will be called the ASSIGNEE). The ASSIGNEE accepts the said assignment and in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

DEL CIRCULO DE BOGOTA, PARA CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA QUE CON EL ORIGINAL A LA VISTA
27 AGO 2004
PABLO ANGEL CARAJAS NOTARIO

© CAVELIER ABOGADOS

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos

Dado y firmado hoy 23 Junio 2004

en Leverkusen

In addition, we grant a Power of Attorney in favour of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs the registration of trademarks, collective, defensive and service marks slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this 23th June, 2004

in Leverkusen

Cedente / Assignor

Dr. Dieter Linkenheil Dr. Wolfgang Ehrenstein
(secretaries)

Cesionario / Assignee

Dr. Ferdinand Köhler Dr. Frank Burkert
(secretaries)

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE GUAYAQUIL, DOY CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA ES IGUAL CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

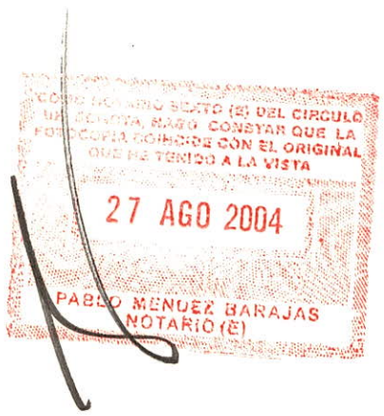
27 AGO 2004

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

© CAVELIER ABOGADOS

APPLICATION SERIAL NUMBER	APPLICATION DATED	TITLE
98.069.225	NOV. 24, 1998	PROCESS FOR THE PREPARATION OF 8-METHOXY-QUINOLONE-CARBOXILIC ACIDS
99.029.806	MAY. 13, 1999	EFFERVESCENT PREPARATIONS
99.070.667	NOV. 09, 1999	PHARMACEUTICAL PREPARATION OF MOXIFLOXACIN
00.058.178	AUG. 02, 2000	MOXIFLOXACIN/SODIUM CHLORIDE FORMULATION
00.097.415	DEC. 22, 2000	SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES AND THEIR USE
03.051.497	JUN. 17, 2003	METHOD FOR PRODUCING SULFONAMIDE-SUBSTITUTED IMIDAZOTRIAZINONES
03.003.032	JAN. 17, 2003	STABLE SALTS OF O-ACETYLSALICYLIC ACID WITH BASIC AMINO ACIDS
03.042.598	MAY. 21, 2003	REPINOTAN KIT
03.098.927	NOV. 07, 2003	DERMALLY APPLICABLE LIQUID FORMULATIONS FOR CONTROLLING PARASITIC INSECTS ON ANIMALS

PATENT NUMBER	APPLICATION SERIAL NUMBER	PATENT IN FORCE SINCE	PATENT EXPIRES ON	TITLE
27.553	98.066.900	NOV. 12, 1998	NOV. 12, 2018	IMIDAZOTRIAZINONAS SUSTITUIDAS POR 2-FENILO



© CAVELIER ABOGADOS

474 477

No. 469 of the document register for 2004

I herewith verify the signature(s) of

Dr. Dieter Linkenheil

and

Dr. Wolfgang Ehrenstein

of the following business address:

c/o
Bayer HealthCare AG
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q 18
51368 Leverkusen, Germany

Dr. Wolfgang Ehrenstein
~~who~~ is/~~are (jointly)~~ authorised representative(~~s~~).
of Bayer Aktiengesellschaft and ~~is~~/are known personally to me
both

which was~~/were~~ subscribed today in my presence of the previous page beneath the typewritten company name, and confirm that, having today inspected the commercial register of the legal court in Cologne , is recorded in Section B 48248 as ~~(jointly)~~ authorised representative~~(s)~~.

I verify that Bayer Aktiengesellschaft involved in this Certification is active and exists as legal entity.

KLAUS STRIEWSKI
NOTAR IN LEVERKUSEN

Notary Public

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 AGO 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

475 478

No. 469 of the document register for 2004

I herewith verify the signature(s) of

Dr. Ferdinand Köhler

and

Dr. Frank Burkert

of the following business address:

c/o
Bayer HealthCare AG
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q 18
51368 Leverkusen, Germany

who ~~is~~/are (jointly) authorised representative(s)
of Bayer HealthCare AG and ~~is~~/are known personally to me

which ~~was~~/were subscribed today in my presence of the previous page beneath the typewritten company name, and confirm that, having today inspected the commercial register of the legal court in Cologne , is recorded in Section B 49894 as (jointly) authorised representative(s).

I verify that Bayer HealthCare AG involved in this Certification ~~is~~ active and exists as legal entity.

KLAUS STRIEWSKI
NOTAR IN LEVERKUSEN

Notary Public

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 AGO 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

476 479

URNr. 469 /2004

Ich beglaubige die vor mir anerkannten Unterschriften :

1. des Herrn Dr. Dieter Linkenheil, geschäftsansässig in 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,

2. des Herrn Dr. Wolfgang Ehrenstein, geschäftsansässig in 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,

3. des Herrn Dr. Ferdinand Köhler, geschäftsansässig in 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,

4. des Herrn Dr. Frank Burkert, geschäftsansässig in 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,

- zu 1. und 4. bekannt,
  zu 2. ausgewiesen durch Bundespersonalausweis,
  zu 3. vorgestellt durch den persönlich bekannten Herrn Johannes Mautes -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 48248 -, dass Herr Dr. Wolfgang Ehrenstein berechtigt ist, die Bayer Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokurist einzeln zu vertreten.

Ich bestätige ferner, dass die Vorstandsmitglieder der Bayer AG Herr Klaus Kühn und Herr Werner Wenning Einzelprokura für Herrn Dr. Dieter Linkenheil zu den Urkunden - URNr. 1147/2004 vom 04.06.2004 und URNr. 1171/2004 vom 08.06.2004 jeweils des Notars Dr. Dieter Tanke in Leverkusen - zum Handelsregister angemeldet haben.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, dass die zu 3. und 4. genannten Herren berechtigt sind, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 23. Juni 2004

Notar

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME TENIDO A LA VISTA

27 AGO 2004

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

2

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

   Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von **Klaus Striewski**

3. in seiner Eigenschaft als **Notar**

4. Sie ist versehen mit dem Siegel des **Notars Klaus Striewski in Leverkusen**

Bestätigt

5. in Köln

6. am 19.07.2004

7. durch den Präsidenten des Landgerichts Köln

8. unter Nr. 2204/04

9. Stempel

10. Unterschrift

Zerbes

Präsident des Landgerichts Köln

Präsident des Landgerichts Köln

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

27 AGO 2004

PABLO MENDEZ SARAJAS
NOTARIO (E)

Kostenberechnung

§§ 141, 154 KostO.

Wert: EUR 3.000,–

Geb. §§ 32, 45 (1)	EUR	10,-
Geb. §§ 58	EUR	10,-
Geb. § 150	EUR	26,-
Umsatzsteuer § 151a, 16 %	EUR	7,36
	Zus. EUR	53,36

gez.: Striewski, Notar

TRADUCCION OFICIAL No. 10344

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

---

Traducción de las legalizaciones en alemán que se encuentran a continuación de un documento de traspaso, representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, domiciliada en D-51368 Leverkusen, Alemania, aquí llamada CEDENTE, propietaria de las solicitudes de patente y patentes en Colombia como sigue: VER LISTA ANEXA, declara que cede las solicitudes de patente y patentes indicadas en tal lista a BAYER HEALTHCARE AG, domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, aquí llamada CESIONARIA, la cual acepta dicho traspaso y nombra a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, como sus representantes. Dado y firmado en Leverkusen, el 23 de junio de 2004. Hay cuatro firmas ilegibles.

Protocolo notarial 469/2004

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores

1. Dr. Dieter Linkenheil, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania,
2. Dr. Wolfgang Ehrenstein, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania,
3. Dr. Ferdinand Köhler, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania,
4. Dr. Frank Burkert, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania.

- con respecto a 1. y 4., conocidos
- 2. identificado con su cédula de ciudadanía federal
- 3. presentado por el señor Johannes Mautes, a quien conozco en persona.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 AGO 2004
PABLO FENOR BARAJAS
NOTARIO (E)

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

Certificó por haber tenido a la vista en el día de hoy en el Registro Comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 48248 -, que el Dr. Wolfgang Ehrenstein está facultado en su calidad de apoderado para representar conjuntamente a la sociedad Bayer Aktiengesellschaft domiciliada en Leverkusen.

Certificó además que los miembros de la junta directiva de la Bayer AG, señores Klaus Kühn y Werner Wenning, inscribieron en el Registro de Comercio poder individual para el Dr. Dieter Linkenheil en los documentos - protocolo notarial número 1147/2004 del 04.06.2004 y protocolo notarial número 1171/2004 del 08.06.2004 - ambos del notario de Leverkusen, Dr. Dieter Janke.

Certificó por haber tenido a la vista en el día de hoy en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894 -, que los señores que aparecen mencionados en los números 3. y 4. están facultados para representar en calidad de apoderados a la Bayer HealthCare Aktiengesellschaft, domiciliada en Leverkusen.

Leverkusen, 23 de junio de 2004

fdo.: firma ilegible
Notario

(Hilo y oblea notarial en relieve)

Costas:

Valor Euros 3.000,--		
Derechos Art. 32, 45 (I)	Euros	10,--
Derechos Art. 58	Euros	10,--
Derechos Art. 150	Euros	26,--
Art. 151 16% IVA	Euros	7,36
Total	Euros	53,36

Fdo.: Striewski, notario

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
27 AGO 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

LUZ ARRIAGA DE MARTINEZ
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

479 482

00-97415

Tomo 3/3

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania
   Este documento público
2. Ha sido firmado por el **notario Klaus Striewski**
3. Actuando en calidad de **notario**
4. Lleva el sello del notario **Klaus Striewski, notario en Leverkusen**

Certificado

5. en Colonia
6. El 19.07.2004
7 por el Presidente del Tribunal Regional de Colonia
8. bajo el No 2204/04
9. Sello
   El Presidente del
   Tribunal Regional de Colonia
10. Firma
    Fdo.: firma ilegible
    Zerbes

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 23 de agosto de 2004

C. 3269

LUZ ARRIAGA DE [illegible]
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 520 [illegible]

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

27 AGO 2004

PABLO MENDEZ SARAJAS
NOTARIO (E)

10

2004 AGO 26 P 1:21

JEFE DE ARCHIVO Y ALMACENAMIENTO
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

CON LA FIRMA AUTENTICADA EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) P...
CONCUERDA(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (LOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 26 AGO 2004

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ
BARAJAS

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 AGO 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

480 483

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 08.21/04d realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **BAYER AKTIENGESELLSCAHFT**, domiciliado en D-51368 Leverkusen, Alemania, aquí llamado Cedente, propietario en Colombia de las solicitudes de patente y patentes relacionadas en la LISTA ANEXA por el presente documento declara que cede las solicitudes de patente y patentes indicadas en la LISTA ANEXA a **BAYER HEALTHCARE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, (aquí llamada la CESIONARIA) Por el presente la Cesionaria acepta dicha cesión y otorga derechos de representación y poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555 y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4° No. 72-35. Dado y firmado el 23 de Junio de 2004 en Leverkusen, Alemania.

Firma Ilegible
Cedente
Dr. Dieter Linkenheil

Firma Ilegible
Dr. Wolfgang Ehrenstein
(Secretarios)

Firma Ilegible
Cesionario
Dr. Ferdinand Köhler

Firma Ilegible
Dr. Frank Burkert
(Secretarios)

COTEJO NOTARIAL EXPEDIDO EN EL CIRCULO FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
27 AGO 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS NOTARIO(E)

No. 469 del registro de documentos para el año 2004

Por el presente certifico que la(s) firma(s) del

Dr. Dieter Linkenheil

Y

Dr. Wolfgang Ehrenstein

Con la siguiente dirección comercial:

c/o
Bayer HealthCare AG
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q 18
51368 Leverkusen, Alemania

El Dr. Wolfgang Ehrenstein
Es un representante autorizado
de Bayer Aktiengesellschaft y a ambos los conozco personalmente
la cual suscribió hoy en presencia mía en la página anterior al pie del nombre de la compañía escrito a máquina, y confirmo que, después de haber revisado el registrado comercial de la corte de justicia en Colonia, está inscrito en la Sección B 48248 como representante autorizado.

NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME TENGO A LA VISTA
27 AGO 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Confirmo que Bayer Aktiengesellschaft la cual se menciona en esta Certificación es una entidad legal activa y existente.

Firma Ilegible

Notario Público

No. 469 del registro de documentos para el año 2004

Por el presente certifico que la(s) firma(s) del

Dr. Ferdinand Köhler

Y

Dr. Frank Burkert

con la siguiente dirección comercial:

c/o
Bayer HealthCare AG
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q 18
51368 Leverkusen, Alemania

son representantes (conjuntamente) autorizados
de Bayer HealthCare AG y a ambos los conozco personalmente
las cual fueron suscritas hoy en presencia mía en la página anterior
al pie del nombre de la compañía escrito a máquina, y confirmo que,
después de haber revisado el registrado comercial de la corte de
justicia en Colonia, está(n) inscrito en la Sección B 49894 como
representante(s) (conjuntamente) autorizado(s).

Confirmo que Bayer HealthCare AG la cual se menciona en esta
Certificación es una entidad legal activa y existente.

27 AGO 2004

Firma Ilegible

Notario Público

NÚMERO DE SOLICITUD	FECHA DE SOLICITUD	TÍTULO
98.069.225	NOV. 24 DE 1998	PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE 8-METIXI QUINOLONCARBOXÍLICOS
99.029.806	MAY 13 DE 1999	PREPARACIONES EFERVESCENTES
99.070.667	NOV. 09 DE 1999	PREPARACIÓN FARMACÉUTICA DE MOXIFLOXACIN
00.058.178	AGO. 02 DE 2000	FORMULACIÓN DE SAL COMÚN Y MOXIFLOXACIN
00.097.415	DIC. 22 DE 2000	OXAZOLIDINONAS SUSTITUIDAS Y SU USO
03.051.497	JUN. 17 DE 2003	PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE IMIDAZOTRIA ZINONAS SUSTITUIDAS CON SULFONAMIDA
03.003.032	ENE. 17 DE 2003	SALES ESTABLES DE ÁCIDO O-ACETILSALICÍLICO CON AMINOÁCIDOS BÁSICOS
03.042.598	MAY. 21 DE 2003	KIT DE REPINOTAN
03.098.927	NOV. 07 DE 2003	FORMULACIÓN LÍQUIDA PARA APLICACIÓN DÉRMICA PARA LA LUCHA CONTRA LOS INSECTOS PARASITANTES EN ANIMALES

NÚMERO DE PATENTE	NÚMERO DE SOLICITUD	PATENTE VIGENTE DESDE	PATENTE VENCE	TÍTULO
27.553	98.066.900	NOV. 12 1998	NOV 12 2018	IMIDAZOTRIAZINONAS SUSTITUIDAS POR 2-FENILO

Se anexa autenticación notarial en alemán de las firmas anteriores.

Respaldo:

Apostilla expedida en la República Federal de Alemania y certificada el 19.07.2004 bajo el número 2204/04.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-5903/WPCL002G/COLO 14033-804-001-1

COMO NOTARIO ENCARGADO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, PUEDO CONSTATAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

27 AGO 2004

PABLO [illegible] CARAJAS
NOTARIO [illegible]

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

IX

2001 AGO 26 P 1:21

JEFE DE LOCALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEA TENER
LAS FUNCIONES NOTARIALES

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Diego D Vorges

CORRESPONDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 26 AGO 2004

CODEX JURIS CIVILIS

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ
BARAJAS
Notario Sexto Encargado

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

27 AGO 2004

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

484 - 487

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00097415 00000004 Folios: 15
Fecha (AMD): 2004-09-14 17:17:08
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 70,736
FECHA : SEPTIEMBRE 6 DE 2004

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9387001	06/09/2004	30,819,140.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	87,000.00
		TOTAL : $	87,000.00

SON: OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Cdo 14033-803-005-3

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. **00- 97415**

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **525**, DE

FECHA **28** DE **FEBRERO** DE **2003**, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **29** DE **MAYO** DE **2003**.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ____ _____ NO ____ **X** _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

0-97415

486 489

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : **C07D 413/14, 413/12, 295/26, C07C 257/18, A61K 31/41, 31/495, 31/155**	**A1**	**(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/31092** **(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:** 24. Juni 1999 (24.06.99)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/07673

(22) Internationales Anmeldedatum: 27. November 1998 (27.11.98)

(30) Prioritätsdaten:
197 55 268.4 12. Dezember 1997 (12.12.97) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D–64293 Darmstadt (DE).

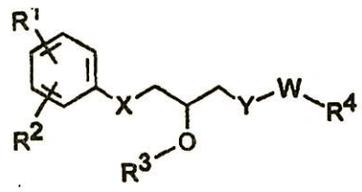
(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: DORSCH, Dieter [DE/DE]; Königsberger Strasse 17A, D–64372 Ober–Ramstadt (DE). JURASZYK, Horst [DE/DE]; Kleiner Ring 14, D–64342 Seeheim (DE). WURZIGER, Hanns [DE/DE]; Greinstrasse 7b, D–64291 Darmstadt (DE). GANTE, Joachim [DE/DE]; Stormstrasse 4, D–64291 Darmstadt (DE). MEDERSKI, Werner [DE/DE]; Am Ohlenberg 29, D–64390 Erzhausen (DE). BUCHSTALLER, Hans–Peter [DE/DE]; Heinrichstrasse 54, D–64331 Weiterstadt (DE). ANZALI, Soheila [DE/DE]; Am Alten Berg 13, D–64342 Seeheim (DE). BERNOTAT–DANIELOWSKI, Sabine [DE/DE]; Liebigstrasse 5, D–61231 Bad Neuheim (DE). MELZER, Guido [DE/DE]; Mörikestrasse 6, D–65719 Hofheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: BENZAMINE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: BENZAMIDINDERIVATE ALS KOAGULATIONSFAKTOR–XA–HEMMER



(1)

(57) Abstract

The invention relates to novel compounds of formula (1) wherein X, Y, W, R^1, R^2, R^3 and R^4 have the meaning cited in Claim 1. The inventive compounds are inhibitors of coagulation factor Xa and can be used in prophylaxis and/or therapy for thromboembolic diseases.

(57) Zusammenfassung

Neue Verbindungen der Formel (1), worin X, Y, W, R^1, R^2, R^3 und R^4 die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen eingesetzt werden.

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,6-dichlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3,4-Dichlorphenylsulfonylchlorid
3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,4-dichlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3,5-Dichlorphenylsulfonylchlorid
3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,5-dichlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Naphthylcarbonsäurechlorid
3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-naphthyl-carbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit Methylsulfonylchlorid
3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-methylsulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 2-Methylsulfonylphenylsulfonylchlorid
3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-methylsulfonyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Nitrobenzylsulfonylchlorid
3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-nitrobenzyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit (4-Methoxycarbonyl-3-methoxy-thiophen-2-yl)-sulfonylchlorid
3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-((4-methoxy-carbonyl-3-methoxy-thiophen-2-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3-Trifluormethylphenylsulfonylchlorid
3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3-trifluormethyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

4-{2-Oxo-5-[4-(4-chlor-2,5-dimethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 506;

4-{2-Oxo-5-[4-(2-fluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 462;

4-{2-Oxo-5-[4-(3,4-dibromphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 600/602/604;

4-{2-Oxo-5-[4-(3-chlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 478;

4-{2-Oxo-5-[4-(2,6-dichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 512;

4-{2-Oxo-5-[4-(3,4-dichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 512;

4-{2-Oxo-5-[4-(3,5-dichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 512;

4-{2-Oxo-5-[4-(2-naphthylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 458;

4-{2-Oxo-5-(4-methylsulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 382;

4-{2-Oxo-5-[4-(2-methylsulfonylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 522;

4-{2-Oxo-5-[4-(2-aminobenzylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 473;

4-{2-Oxo-5-[4-((4-methoxycarbonyl-3-methoxy-thiophen-2-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 538;

4-{2-Oxo-5-[4-(4-trifluormethoxybenzoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 492;

4-{2-Oxo-5-[4-(3-pyridylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 409;

4-{2-Oxo-5-[4-(2-benzothienylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 463;

4-{2-Oxo-5-[4-(4-chlorphenylacetyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 456;

4-{2-Oxo-5-[4-(1-naphthylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 458;

4-{2-Oxo-5-[4-((1,3-benzodioxol-5-yl)-carbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 452;

4-{2-Oxo-5-[4-(3-aminobenzoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 423;

4-{2-Oxo-5-[4-(4-biphenylylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 484;

4-{2-Oxo-5-[4-(cyclopentylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 400;

4-{2-Oxo-5-{4-[5-chlor-1-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl)-sulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 558;

4-{2-Oxo-5-[4-(4-chlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 478;

4-{2-Oxo-5-{4-[5,7,7-trimethyl-2-(1,3,3-trimethylbutyl)-octylsulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 620;

4-{3-[4-(4-propylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propyl-amino}-benzamidin, Acetat, FAB 460;

4-{3-[4-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propyl-amino}-benzamidin, Acetat, FAB 502;

4-{3-[4-(2-phenylvinylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propyl-amino}-benzamidin, Acetat, FAB 446;

4-{3-{4-[2-(naphth-1-yl)-ethylsulfonyl]-piperazin-1-yl}-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 496.

Beispiel 5

Eine Lösung von 10,0 g {3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl}-methansulfonsäuremethylester, 6,73 g 4-BOC-amino-piperidin und 8,5 g Natriumhydrogencarbonat in 200 ml Acetonitril wird 40 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 5-(4-BOC-amino-piperidin-1-ylmethyl)-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxazolidin-2-on.

Die Abspaltung der BOC-Gruppe erfolgt mit TFA in Dichlormethan und man erhält 5-(4-Amino-piperidin-1-ylmethyl)-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxazolidin-2-on ("B").

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von "B"

mit (3-Methoxy-4-methoxycarbonyl-thiophen-2-yl)-sulfonylchlorid

(3-Methoxy-4-methoxycarbonyl-thiophen-2-yl)-sulfonsäure-N-(1-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-amid

mit 1-Naphthylsulfonylchlorid
N-(1-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-1-naphthylsulfonamid.

Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man daraus die nachstehenden Verbindungen

4-{5-[4-((3-Methoxy-4-methoxycarbonyl-thiophen-2-yl)-sulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 552;

4-{5-[4-(Benzolsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 458;

4-{5-[4-(3,4-Dimethoxy-benzolsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 518;

4-{5-[4-(Butylsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 438;

4-{5-[4-(2,4,6-Trimethyl-benzolsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 500;

4-{5-[4-(Phenylethylsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 486;

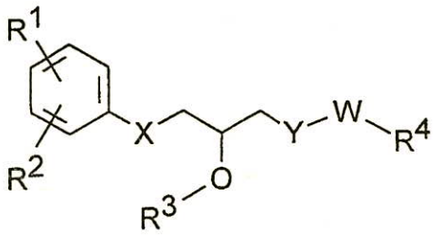
4-{5-[4-(2-Methylsulfonyl-benzolsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 536;

4-{5-[4-(4-Biphenylylsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 533;

4-{5-[4-(5-Dimethylamino-1-naphthylsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 551;

Patentansprüche

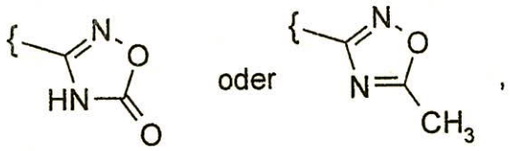
1. Verbindungen der Formel I



I

worin

R^1 $-C(=NH)-NH_2$, das auch einfach durch -COA, $-CO-[C(R^5)_2]_m-Ar$, -COOA, -OH oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,



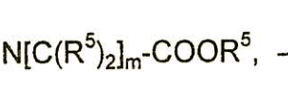
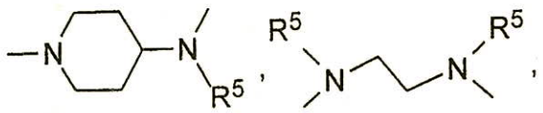
R^2 H, A, OR^5, $N(R^5)_2$, NO_2, CN, Hal, NR^5COA, NHCOAr, $NHSO_2A$, $NHSO_2Ar$, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, CONHAr, COR^5, COAr, $S(O)_nA$ oder $S(O)_nAr$,

R^3 R^5 oder $-[C(R^5)_2]_m-COOR^5$,

R^3 und X zusammen auch -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings, wobei R^3 -C=O und X N bedeutet,

R^4 A, Cycloalkyl, $-[C(R^5)_2]_mAr$, $-[C(R^5)_2]_mHet$ oder $-CR^5=CR^5-Ar$,

R^5 H, A oder Benzyl,

	X	O, NR^5 oder CH_2,
	Y	O, NR^5, $N[C(R^5)_2]_m$-Ar, $N[C(R^5)_2]_m$-Het, $N[C(R^5)_2]_m$-$COOR^5$,  ,  , $N[C(R^5)_2]_m$-$CON(R^5)_2$, $N[C(R^5)_2]_m$-$CONR^5Ar$ oder $N[C(R^5)_2]_m$-$CONAr_2$,
	W	eine Bindung, $-SO_2-$, -CO-, -COO- oder $-CONR^5-$,
	A	Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch $-CR^5=CR^5-$ Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^1, A, Ar', OR^5, $N(R^5)_2$, NO_2, CN, Hal, NHCOA, NHCOAr', $NHSO_2A$, $NHSO_2Ar'$, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, CONHAr', COR^5, COAr', $S(O)_nA$ oder $S(O)_nAr$ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
	Ar'	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^1, A, OR^5, $N(R^5)_2$, NO_2, CN, Hal, NHCOA, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, COR^5, oder $S(O)_nA$ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

Het ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, Ar', OR^5, $COOR^5$, CN, $N(R^5)_2$, NO_2, NHCOA, NHCOAr' und/oder Carbonylsauerstoff substituiertes gesättigtes oder ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 0, 1, 2, 3 oder 4,

n 0, 1 oder 2 bedeutet,

sowie deren Salze.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1

a) 4-{3-[4-(2,6-Dichlor-4-methoxy-benzolsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin;

b) 4-{3-[(4-Isopropyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin

c) 4-{3-[4-(1-Naphthyl-benzolsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin;

d) 3-(4-Amidino-phenyl)-5-[(3-amidino-phenoxy)-methyl]-oxazolidin-2-on.

sowie deren Salze.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, indem man

498
495

(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Publication number: **0 605 729 A1**

(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION published in accordance with Art. 158(3) EPC**

(21) Application number: **93911946.7**

(22) Date of filing: **28.04.93**

(86) International application number: **PCT/JP93/00559**

(87) International publication number: **WO 93/22298 (11.11.93 93/27)**

(51) Int. Cl.[5]: **C07D 263/24**, C07D 263/26, C07D 413/04, C07D 413/06, C07D 413/12, A61K 31/42, A61K 31/44

(30) Priority: **30.04.92 JP 111773/92**

(43) Date of publication of application: **13.07.94 Bulletin 94/28**

(84) Designated Contracting States: **AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE**

(71) Applicant: **TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.**
1-27, Kandanishiki-cho
Chiyoda-ku
Tokyo 101(JP)

(72) Inventor: **YANO, Shingo 12-13-402, Naka-cho**
Hannou-shi
Saitama 357(JP)
Inventor: **OHNO, Tomoyasu 244-2-207, Haramachi**
Hannou-shi
Saitama 357(JP)
Inventor: **OGAWA, Kazuo 203-10, Noda**
Iruma-shi
Saitama 358(JP)
Inventor: **YAMADA, Haruo 613-1, Noda**
Iruma-shi
Saitama 358(JP)
Inventor: **SHIRASAKA, Tetsuhiko 1-10-3, Matoba**
Kawagoe-shi
Saitama 350(JP)
Inventor: **KAWAMURA, Hiroyuki 2-18-19, Kakemama**
Ichikawa-shi
Chiba 272-01(JP)
Inventor: **WATANABE, Shinichi 4-5, Yanagasaki**
Ohtsu-shi
Shiga 520-01(JP)

(74) Representative: **Ede, Eric**
Fitzpatricks,
4 West Regent Street
Glasgow G2 1RS, Scotland (GB)

(54) OXAZOLIDINE DERIVATIVE AND PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF.

(57) An oxazolidine derivative represented by general formula (I), a salt thereof, a process for the production thereof, an antihyperlipidemic containing the same as the active ingredient, and a method of curing hyperlipidemia by administering the same, wherein R^1, R^2 and R^3 represent each H, optionally halogenated alkyl, optionally halogenated alkoxy, OH, halo, NO_2, optionally acetylated or alkylated amino, COOH, alkoxycarbonyl, CN, alkanoyl or 2-oxazolyl, provided that R^1 and R^2 may be combined with each other to represent $-(CH_2)_p-$ or $-O-(CH_2)_q-O-$, wherein p represents 3 to 5 and q represents 1 to 3, thus forming a cyclic structure; m and n represent each 0 or 1; R^4 and R^5 represent each H or alkyl; X represents C or N; Y represents CH_2OH, CHO or $COOR^6$, R^6 representing alkyl, benzyl or H; A represents alkylene, carbonyl or sulfonyl; B represents alkylene; E represents optionally halogenated alkylene or alkenylene; and Z represents O or S; provided that the case where n is 0, m is 1 and Y is CH_2OH and the case where n is 0 and Y is $COOR^6$, R^6 being alkyl, are excluded.

EP 0 605 729 A1

Technical Field

The present invention relates to novel oxazolidine derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof which have an activity to decrease triglyceride and cholesterol in the blood and which is useful as an anti-hyperlipidemic agent.

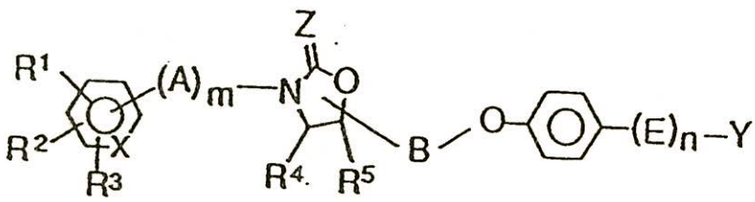
Background Art

According to epidemiological investigation in Helsinki, it is considered that triglyceride and cholesterol in the blood are closely associated with the onset of hyperlipidemia (Circulation, 1992; vol. 85: 37-45). Therefore, for more effective and proper suppression of hyperlipidemia, it is desired to inhibit both the synthesis of triglyceride and cholesterol in the blood. Now there is a strong demand for the development of drugs capable of potently inhibiting their syntheses in the blood. However, while the phenylcarboxylic acid derivatives and the like disclosed in Japanese Unexamined Patent Publications Nos. 56452/1990 and 275666/1991 are known as compounds capable of lowering blood triglyceride and cholesterol, a compound which can satisfactorily produce the effect of lowering both of them has not yet been developed.

Disclosure of the Invention

The present inventors conducted extensive research in view of the problems in the prior art and found that novel oxazolidine derivatives represented by the following formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof have an excellent activity to inhibit the synthesis of triglyceride and activity to inhibit the synthesis of cholesterol and are useful as a medicament. The present invention has been accomplished based on this finding.

The present invention provides an oxazolidine derivative represented by the formula (I)



(I)

wherein R^1, R^2 and R^3 are the same or different, and each represents a hydrogen atom, a lower alkyl group optionally having one or more halogen atoms, a lower alkoxy group optionally having one or more halogen atoms, a hydroxyl group, a halogen atom, a nitro group, an amino group optionally having one or more acetyl or lower alkyl groups, a carboxyl group, a lower alkoxycarbonyl group, a cyano group, a lower alkanoyl group or a 2-oxazolyl group, or R^1 and R^2 may be combined with each other to represent an alkylene chain $-(CH_2)_p-$ or an alkylenedioxy chain $-O(CH_2)_qO-$ wherein p is 3, 4 or 5, q is 1, 2 or 3, thus forming a cyclic structure, m and n are each 0 or 1, R^4 and R^5 are the same or different and each represents a hydrogen atom or a lower alkyl group, X is a carbon atom or a nitrogen atom, Y is a hydroxymethyl group, an aldehyde group or a group represented by $COOR^6$ (R^6 is a lower alkyl group, a benzyl group or a hydrogen atom), A is a lower alkylene group, a carbonyl group or a sulfonyl group, B is a lower alkylene group, E is a lower alkylene group which may be substituted with a halogen atom or is a lower alkenylene group, Z is an oxygen atom or a sulfur atom, with the proviso that when n is 0, a compound wherein m is 1 and Y is a hydroxymethyl group is excluded and that when n is 0, a compound wherein Y is a group represented by $COOR^6$ (R^6 is a lower alkyl group) is excluded; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

With the oxazolidine derivative of the formula (I), optical isomers and geometrical isomers exist. The present invention includes these isomers and mixtures thereof.

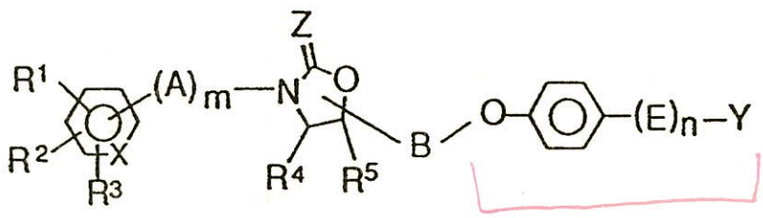
The compounds of the formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof according to the present invention have an activity to decrease blood triglyceride and cholesterol. These compounds have the features of being highly absorbable in the living body, having a long-sustained efficacy, and being excellent in the safety, the absorption and the excretion and less toxic. Thus the compounds are useful as drugs such as an anti-hyperlipidemic agent, an agent for preventing and treating arteriosclerosis, an anti-obesity agent and the like.

Table 17

Compound No.	Rate of decrease in total cholesterol in serum (%)	Rate of decrease in triglyceride in serum (%)
98	26.8	65.5
100	32.4	62.9
108	50.4	83.0

Claims

1. An oxazolidine derivative represented by the formula (I)



(I)

wherein R^1, R^2 and R^3 are the same or different, and each represents a hydrogen atom, a lower alkyl group optionally having one or more halogen atoms, a lower alkoxy group optionally having one or more halogen atoms, a hydroxyl group, a halogen atom, a nitro group, an amino group optionally having one or more acetyl or lower alkyl groups, a carboxyl group, a lower alkoxycarbonyl group, a cyano group, a lower alkanoyl group or a 2-oxazolyl group, or R^1 and R^2 may be combined with each other to represent an alkylene chain $-(CH_2)_p-$ or an alkylenedioxy chain $-O(CH_2)_qO-$ wherein p is 3, 4 or 5, q is 1, 2 or 3, thus forming a cyclic structure, m and n are each 0 or 1, R^4 and R^5 are the same or different and each represents a hydrogen atom or a lower alkyl group, X is a carbon atom or a nitrogen atom, Y is a hydroxymethyl group, an aldehyde group or a group represented by $COOR^6$ (R^6 is a lower alkyl group, a benzyl group or a hydrogen atom), A is a lower alkylene group, a carbonyl group or a sulfonyl group, B is a lower alkylene group, E is a lower alkylene group which may be halogen-substituted or is a lower alkenylene group, Z is an oxygen atom or a sulfur atom, with the proviso that when n is 0, a compound wherein m is 1 and Y is a hydroxymethyl group is excluded, and that when n is 0, a compound wherein Y is a group represented by $COOR^6$ (R^6 is a lower alkyl group) is excluded; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. An oxazolidine derivative according to claim 1 wherein m is 0 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. An oxazolidine derivative according to claim 1 wherein n is 0 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. An oxazolidine derivative according to claim 1 wherein B is bonded to the 5-position of the oxazolidine ring or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. An oxazolidine derivative according to claim 1 wherein Y is a carboxyl group or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. An oxazolidine derivative according to claim 1 wherein R^4 is a hydrogen atom or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. An oxazolidine derivative according to claim 1 wherein R^5 is a hydrogen atom or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

498 498

501

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 28 de junio de 2006

Doctor
EMILIO FERRERO
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	00097415
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	018

06981

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 2 a 187) y las reivindicaciones 1 a 15 (Folios: 188 a 212).

La presente solicitud reivindica prioridad alemana Nº DE19962924.2 de 24 de diciembre de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Objeto de invención:

La presente solicitud se titula: "Oxazolidinonas substituidas y su uso".

El objeto de la presente solicitud se refiere a derivados de oxazolidinona, a procedimientos para su preparación así como a su uso como principio activo en medicamentos.

Según la descripción, la coagulación sanguínea es un mecanismo de protección del organismo mediante el cual se pueden sellar de forma rápida y fiable defectos en la pared vascular. De este modo, puede evitarse o minimizarse una pérdida de sangre. La hemostasia tras una herida vascular se realiza esencialmente por el sistema de coagulación, en el que se desencadena una cascada enzimática de reacciones complejas de proteínas del plasma. En esto intervienen numerosos factores de coagulación sanguínea, de los cuales cada uno, tan pronto se activa, transforma al siguiente precursor inactivo en su forma activa. Al final de la cascada resulta la transformación del fibrinógeno soluble en la fibrina insoluble, de modo que se forma un coágulo sanguíneo. Tradicionalmente, en la coagulación sanguínea se diferencia entre el sistema intrínseco y el sistema extrínseco que confluyen en una ruta de reacción final común. A este respecto el factor Xa, que se forma a partir de la proenzima factor x, desempeña un papel clave, pues une ambas rutas de coagulación. La serinaproteasa Xa activada disocia la protrombina en trombina. La trombina formada disocia a su vez el fibrinógeno en fibrina, una substancia

coagulante gelatinosa fibrosa. Además de ello, la trombina es un potente desencadenante de la agregación de los trombocitos que contribuye igualmente de forma notable a la hemostasis.

La activación descontrolada del sistema de coagulación o una inhibición defectuosa del proceso de activación puede producir la formación de trombos o embolias locales en vasos (arterias, venas, vasos linfáticos) o cavidades cardiacas. Esto puede conducir a enfermedades graves como infarto cardiaco, angina de pecho, reoclusiones y reestenosis tras una angioplastia o bypass aortocoronario, apoplejía cerebral, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas. Estas enfermedades tromboembólicas son la causa más frecuente de morbilidad en la mayoría de los países industriales.

De acuerdo con la presente solicitud para la terapia y profilaxis de enfermedades tromboembólicas se utiliza una heparina que se administra parenteral o subcutáneamente. Debido a las propiedades farmacocinéticas más adecuadas actualmente se prefiere ciertamente cada vez más la heparanina de bajo peso molecular; sin embargo, tampoco así pueden evitarse los inconvenientes conocidos que presenta la terapia con heparina: inhibe simultáneamente varios factores de la cascada de coagulación resulta una actividad no selectiva. Existe un alto riesgo de hemorragia, en especial pueden producirse hemorragias cerebrales y hemorragias en el tracto intestinal y esto puede conducir a trombopenia, alopecia medicamentosa u osteoporosis.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente: derivados de oxazolidinonas de fórmula general (I) (ver folio: 188) y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/421, 31/16.

Respecto de los artículos 28 y 30:

El artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece "La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla."

De acuerdo con lo anterior, el título de la solicitud debe referirse más a los compuestos específicos que se desean proteger y no al uso de los mismos.

No es claro el término "heparanina".

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."

De acuerdo con lo anterior, hay términos que no son claros ni concisos como por ejemplo: "polisubstituido", "resto orgánico discrecional", los significados para R2 no son concisos y le restan claridad al objeto real de la solicitud de patente.

El procedimiento para la preparación de oxazolidinonas substituidas de la reivindicación 8 (ver folio: 204) no es claro en el aparte que dice: "... o bien según una alternativa del procedimiento...", porque tal como está escrito, es como si se tratara de dos procedimientos de síntesis en una misma reivindicación.

Excepciones de Patentabilidad:

El artículo 20 de la Decisión 486 se establece: "No serán patentables: a) las invenciones cuya explotación comercial en el territorio del País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger el orden público o la moral. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria al orden público o a la moral solo debido a la existencia de una disposición legal o administrativa que prohiba o que regule dicha explotación; b) las invenciones cuya explotación comercial en el País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger la salud o la vida de las personas o de los animales, o para preservar los vegetales o el medio ambiente. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria a la salud o la vida de las personas, de los animales, o para la preservación de los vegetales o del medio ambiente sólo por razón de existir una disposición legal o administrativa que prohiba o que regule dicha explotación; c) las plantas, los animales y los procedimientos esencialmente biológicos para la producción de plantas o animales que no sean procedimientos no biológicos o microbiológicos; d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales."

De acuerdo con lo anterior, la(s) reivindicación(es): 15 (Folios: 211 y 212), que se refiere(n) a procedimiento para impedir la coagulación sanguínea in vitro, en especial en sangre conservada o en muestras biológicas que contienen factor Xa, no es (son) patentable(s).

Reivindicaciones de uso:

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

De acuerdo con lo anterior, la(s) reivindicación (es) 10 a 14 (Folios: 209 a 211), que se refiere(n) a uso de compuestos de fórmula general (I), no se encuentra(n) dentro del campo de la patentabilidad nombrado en el artículo 14.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de Patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 24/12/1999, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el

artículo 17 de la misma.

Se encontró como anterioridades (documentos cuya fecha de publicación es anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad o de la fecha de presentación de esta solicitud) que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
1	WO 99/31092	Benzamine derivatives	24 de junio de 1999
2	EP 0605729	Oxazolidine derivative and pharmaceutically acceptable salt thereof	13 de Julio de 1994

Evaluación de los requisitos de Patentabilidad:

El Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece: "Los Países Miembros otorgarán Patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de Novedad:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica". "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

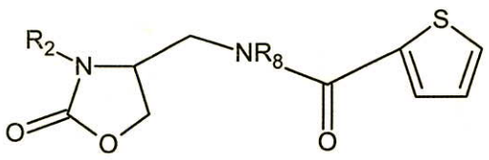
Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Esta se evaluó por comparación entre lo solicitado y los documentos encontrados en el estado de la técnica y que se relacionan con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de novedad del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 00097415, se refiere a:

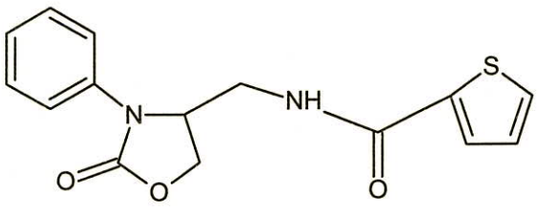
Compuestos derivados de oxazolidinona de fórmula general (I):



Donde:

- R_2 representa un resto orgánico discrecional.
- R_8 puede ser hidrógeno o alquilo C_{1-6}.

La anterioridad: WO 99/31092 (folios: 489 a 497), se relaciona con: compuestos derivados de benzamina de fórmula I:



El anillo de tiofeno puede estar sustituido con: halógeno, Ar, OR5, COOR5, CN, entre otros. Al igual que el anillo de benceno que está unido a la oxazilidinona.

Como se observa, el objeto de esta solicitud puede ser idéntico a lo comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que podría no cumplir con el requisito de Novedad.

Evaluación de Nivel Inventivo:

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

El documento **EP 0605729** (folios: 498 a 500) menciona derivados de oxazolidina y que tienen actividad para tratar la arteriosclerosis y son agentes antihiperlipidémicos; su fórmula estructural es muy semejante a la de los compuestos de la presente solicitud, la diferencia se encuentra en la sustitución del carbono unido al anillo de oxazolidinona, que en la presente solicitud corresponde a una amida que tiene unida a su vez un tiofeno, mientras que en la anterioridad es un fenilo sustituido. Aunque estos grupos son distintos, el resto de la molécula es igual en ambos casos y se conserva la misma actividad terapéutica, lo cual indica que tanto los compuestos de la presente solicitud como los de la anterioridad en mención tienen el mismo grupo farmacofórico.

De igual modo, hay compuestos en el documento **WO 99/31092** que son similares a compuestos de la actual solicitud de patente, y tienen también la misma actividad

farmacológica; además, este documento revela el grupo amido que tiene unido un tiofeno que puede estar sustituido.

La respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, resulta obvia partiendo de las anterioridades EP 0605729 y WO 99/31092.

Como se observa, el objeto de esta solicitud podría resultar obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia y derivarse de manera evidente del estado de la técnica.

Evaluación de la Aplicación Industrial:

El artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios".

El objeto de la presente solicitud cumple con el requisito de Aplicación Industrial.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	WO 99/31092	1 a 9	Novedad y Nivel Inventivo
2	EP 0605729	1 a 9	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 6 JUL. 2006

CONCEPTO TÉCNICO Nº: 1008	EXAMINADOR TÉCNICO Código Nº: 202005	EXAMINADOR JURÍDICO Código Nº:

504 508

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 211-8650 (57) (1) 540-0860

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00097415 00000005 Folios: 1
Fecha (AMD): 2005-09-06 17:11:26
Tramite : 0MC PATENTES D 1 REGISTRO/ 593 IMPULSO P
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite :**002**
Evento :**001**
Actuación :**593**

Referencia : Expediente No. **00.097.415**

Asunto : Solicitud de Patente para
"OXAZOLIDINONAS SUBSTITUIDAS Y SU USO"

Solicitante : **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**

Fecha de Solicitud : 22 de diciembre de 2000

Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado de la solicitante en referencia, atentamente, solicito a Usted se sirva ordenar la agilización del trámite de esta solicitud de patente y se sirva efectuar el examen de patentabilidad de la misma. La última actuación que obra en el expediente es mi memorial número 00097415 00000003 radicado ante su Despacho el 27 de agosto de 2003, mediante el cual solicité efectuar dicho examen según lo establecido en el Articulo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, adjuntado el recibo de pago correspondiente por el valor de la tasa oficial fijada para su realización.

Bogotá, - 6 SET. 2005
Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 00698 801 139 8
DLM JJR

Fondo 0 F

505 507

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-097415- -00008-0000
Fec: 2006-09-29 17:39:01 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 2 PATENTES
Fve: 1 REGDEPOSITO
Act: 467 SOLICIPRORROGA Folios: 2

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 002
Evento : 001
Actuación : 467

Referencia : Expediente No. 00097415

Asunto : Solicitud de patente para **OXAZOLIDINONAS SUSTITUIDAS Y SU USO**

Solicitante : BAYER HEALTHCARE AG

Fecha de Solicitud : 22 de diciembre de 2000

1. Yo, Emilio FERRERO, como apoderado del solicitante, en el asunto antes identificado, atentamente solicito a Usted se sirva concederme un plazo de treinta (30) días, para atender el oficio **No. 6981** notificado por fijación en lista del 6 de julio de 2006.

2. Presento con este memorial, el recibo expedido por el Fondo Especial de la Superintentencia de Industria y Comercio, en donde costa el pago hecho por valor de $69.000 en conformidad con lo dispuesto en la resolución No. 35582 del 28 de diciembre de 2005.

Bogotá,
Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 14033-803-005-3
COLO 00698-801-139-8
NNJ/NNJ/ID-000256/WPC14033
Cns M-2006-00000000

506 508

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-097415- -00008-0000
Fec: 2006-09-29 17:39:01 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 457 SOLICIPRORROGA Folios: 2

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 71,836
FECHA : SEPTIEMBRE 18 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48872310	18/09/2006	49,351,180.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	69,000.00
		TOTAL : $	69,000.00

SON: SESENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Cdo 14033-803-005-3

CAVELI
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72
BOGOTA 8, COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-097415- -00009-0000
Fec: 2006-11-15 18:30:24 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE
Folios: 398

507
510

3611
8650
0860

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 01-097415- -00005-0000
Fec: 2006-11-15 18:30:24 Dep. 2010 SIGNOSDISTIN
Tra. 1 MARCAS
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE
Folios: 16

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-097415- -00009-0000
Fec: 2006-11-15 18:30:24 Dep. 2010 SIGNOSDISTIN
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE
Folios: 398

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia	:	Expediente No. 00.097.415
Asunto	:	Solicitud de patente para **COMPUESTOS OXAZOLIDINONAS SUSTITUIDAS Y SU PROCESO DE PRODUCCIÓN**
Solicitante	:	BAYER HEALTHCARE AG
Fecha de solicitud	:	22 de diciembre de 2000

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. **06981** notificado por fijación en lista del 6 de julio de 2006.

2. Mediante el memorial radicado el 29 de septiembre de 2006, solicité oportunamente un plazo de 30 días para responder el Oficio No. **06981**.

3. Mediante el Oficio No. **06981** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

508-269

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-097415- -00009-0000
Fec: 2006-11-15 18:30:24 Dep. 2010 SIGNOSDISTIN
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 398

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-115791- -00000-0000
Fec: 2006-11-15 18:37:25 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 411 PRESENTACION Folios: 370

370

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-097415- -00009-0000
Fec: 2006-11-15 18:30:24 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 398

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 86,292
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54739450	07/11/2006	47,091,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

COLO 1403 801 0014

509 370

373

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-115791- -00000-0000
Fec: 2006-11-15 18:37:25 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 411 PRESENTACION Folios: 370

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-097415- -00009-0000
Fec: 2006-11-15 18:30:24 Dep. 2010 SIGNOSDISTIN
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 398

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 81,671
FECHA : OCTUBRE 23 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-097415- -00009-0000
Fec: 2006-11-15 18:30:24 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 398

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54739448	23/10/2006	40,813,500.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	130,000.00
		TOTAL : $	130,000.00

CIENTO TREINTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

COLO 14033 801 0011

510 404

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-097415- -00009-0000
Fec: 2006-11-15 18:30:24 Dep. 2010 SIGNOSDISTIN
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 398

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-115791- -00000-0000
Fec: 2006-11-15 18:37:25 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 411 PRESENTACION Folios: 370

394

REQUISITOS MINIMOS PA
PC

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-097415- -00009-0000
Fec: 2006-11-15 18:30:24 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 398

PATENTE DE INVENCION [ ] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Descripción de la invención [ ]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 15 de NOV 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

~~508~~ 511

3.1 CLARIDAD DE LA SOLICITUD

REIVINDICACIONES:

Para subsanar las objeciones que sobre claridad hizo su Despacho, presento nuevo pliego reivindicatorio con 4 reivindicaciones en el cual se han hecho los cambios respectivos, sugeridos por su Despacho, y que permiten apreciar claramente el objeto reivindicado en la presente solicitud de patente puesto que redujo el número de compuestos reclamados a los compuestos que determinan el objeto real de la presente solicitud de patente contemplados principalmente en los ejemplos de la descripción, los cuales, son inhibidores del factor Xa de la coagulación adecuados para prevenir y/o tratar enfermedades tromboembólicas. Adicionalmente el nuevo capítulo reivindicatorio se ha redactado evitando el uso de términos no concisos como "resto orgánico discrecional" y "polisubstituido". Para estos efectos, se han efectuado las siguientes modificaciones en el capitulo reivindicatorio:

- Las reivindicaciones 1 a 5 han sido eliminadas y las nuevas reivindicaciones 1 y 2 reclaman así mismo hidratos de sales, lo cual se ve soportado en la descripción. Adicionalmente, en la reivindicación 3 (referente al proceso para preparar oxazolidinona sustituida) la expresión "de acuerdo a un proceso alternativo" hace referencia a cualquiera de los procesos [A] o [B], descritos a cabalidad en dicha reivindicación.

- Las reivindicaciones 10 a 14 referentes al uso de compuestos de fórmula general (I) han sido eliminadas de éste pliego reivindicatorio.

- Finalmente y con el fin de subsanar la objeción que sobre el título hizo su Despacho, el nuevo título "**COMPUESTOS OXAZOLIDINONAS SUSTITUIDAS Y SU PROCESO DE PRODUCCIÓN**" menciona de manera específica los compuestos que se desean proteger.

509 512
512

- Por otro lado, presento una solicitud divisional conformada por 6 reivindicaciones en las cuales el alcance de la invención es plenamente soportado por los ejemplos de la descripción.

Con las anteriores modificaciones del capítulo reivindicatorio quedan subsanadas las objeciones que por claridad hizo su Despacho ya que ahora cumplen con las disposiciones de los artículos 28 y 30 de la Decisión 486.

3.2 EXCEPCIONES DE PATENTABILIDAD

Con el fin de subsanar la objeción hecha por ese Despacho, en el sentido que la reivindicación 15 de la presente invención se encuentra incursa en la excepción de patentabilidad del Art. 20, literal (d) de la Decisión 486, la misma ha sido eliminada del pliego reivindicatorio.

3.3 NOVEDAD Y EVALUACIÓN DE NIVEL INVENTIVO

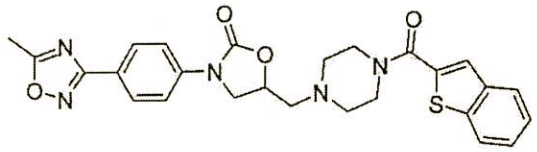
Ese Despacho afirma que el documento D1 (WO 99/31092) afecta la novedad de la presente invención pues considera que su objeto puede ser idéntico ya que se relaciona con compuestos derivados de benzamina, en donde el anillo de tiofeno puede ser sustituido con halógeno, Ar, OR5, entre otros.

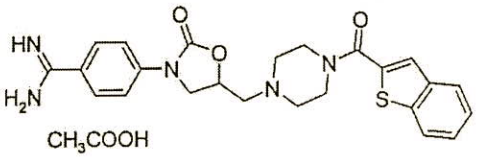
Atiendo a las observaciones realizadas mediante el Oficio No. **06981** de la manera siguiente:

~~510~~ ~~513~~
513

Contrario a lo que este Despacho afirma, se puede establecer claramente que los compuestos en cuestión no son idénticos, ya que los derivados de oxazolidin-2-ona sustituidos con tiofenilcarbonilaminometilo no han sido específicamente descritos en el arte previo, toda vez que la fórmula general del documento D1 no traslapa la reivindicación 1 de la presente solicitud de patente y como tal, sus enseñanzas no sugieren de manera directa ni implícita el objeto de la presente solicitud de patente.

Teniendo en cuenta lo anterior y después de revisar el documento D1, se observó que los compuestos de estructura similar al compuesto reivindicado por la presente solicitud de patente, corresponden a los ejemplos de la página 40 y 48, líneas 29 a 31 y 8 a 10 respectivamente.





En razón a que la definición de "D" ahora se ha limitado, la materia objeto de la nueva reivindicación 1, ya no traslapa con la formula general (I) del documento D1 y por la tanto no representa una selección de dicho documento.

De esta forma, los compuestos de estructura similar de D1 difieren de los compuestos aquí reivindicados en varios aspectos, a saber:

a. en el reemplazo del grupo NR^8 de acuerdo con la presente solicitud por un anillo de piperazina,

b. en el significado diferente del grupo R^2 (D-A-), el cual de acuerdo con la anterioridad corresponde a una anillo de oxadiazol o un grupo amidina unido por

S14 S14 S14

vía de un átomo de carbón y no a un heterociclo unido por vía de un átomo de nitrógeno de acuerdo a la presente invención.

c. en el significado diferente de R^1 de acuerdo con la presente solicitud, en razón a que el anillo de tiofeno sólo está sustituido por radicales seleccionados en la posición 5 y no es benzo-fusionado.

Por lo tanto, considero que de esta manera queda superada la objeción hecha por su Despacho a la presente invención en cuanto se refiere a la ausencia de novedad, ya que quedan demostradas las diferencias técnicas existentes entre los compuestos aquí reivindicados y la anterioridad.

Con respecto al nivel inventivo, su Despacho considera que las enseñanzas de los documentos D1 (WO 99/31092) y D2 (EP 0605729) habrían llevado a una persona medianamente versada en la materia técnica a obtener los compuestos reivindicados en la presente invención.

Sin embargo, aunque el grupo NR^8 se describe en la reivindicación 1 de D1 por ser, inter alia, un equivalente estructural al anillo de piperazina en esta posición de la molécula, debido al ya no existente traslapo de la fórmula general de D1 con la nueva reivindicación 1, el objetivo del problema técnico a ser resuelto sobre la base de D1 se considera ahora simplemente aquel de suministrar anticoagulantes estructuralmente diferentes **adicionales** que inhiban el factor Xa de la coagulación y sean así adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas.

Por otra parte, la actividad de los compuestos de acuerdo con la presente invención como inhibidores del factor Xa de la coagulación y por lo tanto su característica adecuada para

prevenir y/o tratar enfermedades tromboembólicas se puede determinar con la ayuda del ensayo descrito en la descripción "a.1) Determinación de la inhibición del factor Xa". Los resultados obtenidos en este ensayo para los ejemplos que caen bajo la nueva reivindicación 1, la mayoría de los cuales ya se habían descrito en la solicitud original, muestran que los compuestos de acuerdo con la nueva reivindicación 1 resuelven el alcance completo del problema a ser resuelto, y aún en alguna proporción con actividad excelente.

Ya que ni D1 ni D2 le habría suministrado al experto ninguna sugerencia de que los compuestos de acuerdo con la nueva reivindicación 1, de acuerdo con la presente invención, inhibirían el factor Xa de la coagulación, la solución al problema a ser resuelto es por lo tanto no obvia y está por lo tanto posee nivel inventivo.

Como ya se discutió en el ítem a), la presente solicitud difiere de D1 por el reemplazo de un anillo de piperazina por un grupo amino. Los ensayos comparativos demuestran que es precisamente el reemplazo del anillo de piperazina (de acuerdo a D1) por un nitrógeno de la amida NR^8 (de acuerdo con la presente solicitud) que producen un incremento drástico en la actividad biológica por un factor de 50,000 respectivamente lo cual deja en evidencia la muy baja actividad biológica de los compuestos de D1. El incremento considerable no esperado en la actividad biológica de los compuestos de acuerdo con la presente invención está basado así, precisamente, en esta característica estructural que distingue ésta solicitud con base en el alcance de la reivindicación 1 de la anterioridad D1.

~~515~~ ~~516~~
516

Igualmente, la nueva reivindicación 1 difiere de D1, como se discutió anteriormente en el ítem b), en el significado de R^2. Por el reemplazo del grupo amidina (de acuerdo a D1) por un anillo de morfolinona, se obtiene como resultado un incremento adicional en la actividad de un factor de 100.

Adicionalmente, la nueva reivindicación 1 difiere de D1, como se discutió anteriormente en el ítem c, en el significado de R^1. Una comparación del anillo de tiofeno sustituido en la posición 5 (por cloro) de acuerdo con la presente solicitud con benzotiofeno (como en D1) también revela actividad mejorada de un factor de aproximadamente 2 para el sustitúyete de acuerdo con la presente solicitud.

Por su parte, los compuestos de D2 difieren de los compuestos aquí reivindicados, a saber:

a. En la sustitución del carbono unido al anillo de oxazolidina, que en la presente solicitud corresponde a un grupo amida.

El grupo amida, como ya se mencionó anteriormente y bien se demuestra por lo estudios realizados influye bastante en la actividad biológica de los compuestos como inhibidores del factor Xa de la coagulación y por lo tanto su característica adecuada para prevenir y/o tratar enfermedades tromboembólicas. Por lo tanto, ya que D2 no le habría suministrado al experto sugerencias de que los compuestos aquí reivindicados inhibirían el factor Xa de la coagulación, la presente solicitud no es obvia y no carece de nivel inventivo.

CAVELIER
ABOGADOS

514 S17
S17

3. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

Anexos:

1. Nuevo pliego reivindicatorio con 4 reivindicaciones.
2. Formulario de modificaciones.
3. Recibo por valor de $95.000 por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.
4. Formulario para Patente Divisional.
5. Solicitud divisional con 6 reivindicaciones.
6. Recibo por valor de $463.000 por concepto de radicación de la nueva solicitud divisional de patente.
7. Recibo por valor de $130.000 por concepto de reivindicación de prioridad.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 14033-803-005-3
COLO 00698-801-139-8
NNJ/NNJ/ID-000263/WPC14033
Cns M-2006-00000000

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-F03

1 **SOLICITUD DE:**

☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2 **SOLICITANTE**

Nombre: BAYER HEALTHCARE AG.

Dirección: D-51368 Leverkusen, República de Alemania

Nacionalidad o Domicilio: D-51368 Leverkusen, República de Alemania

Lugar de Constitución: República de Alemania

Teléfono: 546 09 70 **Fax:** 547 31 70
E-mail: clientes@camyp.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3 **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: Emilio FERRERO

Dirección: Carrera 4ª No. 72-35

Teléfono: 347 36 11 **Fax:** 211 86 50

E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: 438.019 TP 31.929

4 **Número de expediente:** 00.097.415

5 **Descripción de la corrección o modificación solicitada:**
Se presenta nuevo capítulo reivindicatorio con 4 reivindicaciones con el objeto de subsanar la posible falta de claridad, novedad y de nivel inventivo de la solicitud.

6 **Comprobante de pago No.** 06-81,644 **Fecha:** 23 de octubre de 2006

7 **Anexos**

☒ Comprobante de pago de la tasa por $ 95.000

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8 **NOMBRE:** EMILIO FERRERO **FIRMA:** Emilio Ferrero

C.C. 438.019 de Usaquén **T.P.A.** 31.929

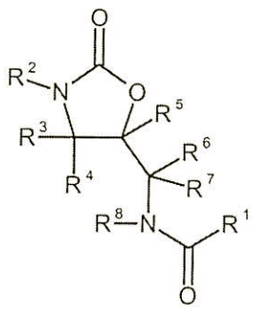
NNJ

05

S16 S19 S19

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula general (1)



(I),

En el cual

R^1 representa 2-tiofeno que es sustituido en la posición 5 por un radical del grupo que consiste de cloro, bromo, metilo y trifluorometilo,

R^2 representa D-A:

Donde:

El radical "A" representa fenileno;

El radical "D" representa un heterociclo saturado de 5 o 6 miembros, el cual está unido a "A" por vía de un átomo de nitrógeno,

el cual tiene un grupo carbonilo directamente e adyacente al átomo de nitrógeno enlazado y

en la cual un miembro del anillo de carbono se puede reemplazar por un heteroátomo del grupo que consiste de S, N y O;

donde

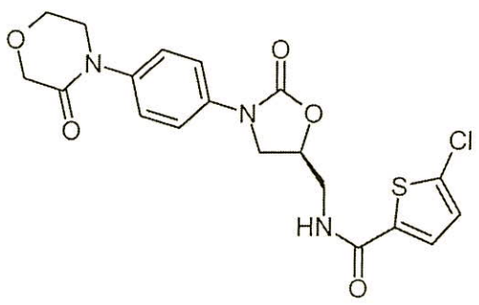
~~517~~ ~~520~~ ~~519~~ 520

el grupo "A" definido anteriormente puede opcionalmente ser mono o disustituido en la posición meta con respecto al punto de unión de la oxasolidinina, por un radical de grupo que consiste de fluor, cloro, nitro, amino, trifluorometilo, metilo y ciano,

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 cada uno representan hidrógeno

Y sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, hidratos de sales y prodrogas.

2. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 que tiene la siguiente fórmula



Y sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, hidratos de sales y prodrogas.

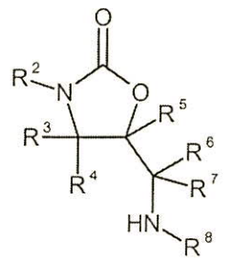
3. Proceso para preparar oxazolidinona sustituidas de acuerdo a la reivindicación 1 o 2,

Donde

~~518~~ 521
521

De acuerdo a un proceso alternativo [A] ó [B]

[A] los compuestos de la fórmula general (II)

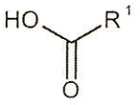


(II),

En el cual

Los radicales R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son cada uno como se definió en la reivindicación 1,

Reaccionan con ácidos carboxílicos de la fórmula general (III)



(III),

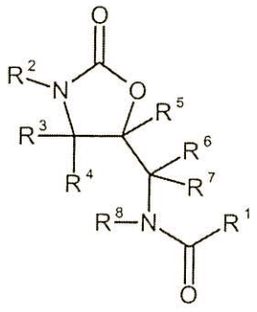
En el cual

El radical R^1 es como se definió en la reivindicación 1,

O con lo correspondientes haluros de carbonilo, preferiblemente cloruros de carbonilo, u otro con la simetría correspondiente o los anhídridos carboxílicos mezclados de los ácidos carboxílicos de la fórmula general (III) definida anteriormente

519 522
522

En solventes inertes, si es apropiado en la presencia de un agente activante o acoplante y/o una base para dar compuestos de los fórmula general (I)



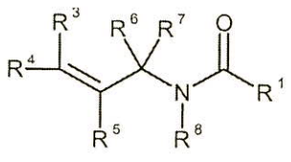
(I),

En el cual

Los radicales R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 R^6 R^7 y R^8 son cada uno como se definió en la reivindicación 1,

O de acuerdo a un procedimiento alternativo

[B] los compuestos de fórmula general (IV)



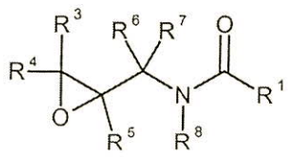
(IV),

En el cual

Los radicales R^1, R^3, R^4, R^5 R^6 R^7 y R^8 son cada uno como se definió en la reivindicación 1,

520 523 523

Son convertidos, utilizando un agente de oxidación selectivo adecuado en un solvente inerte, en el correspondiente epóxido de la fórmula general (V)



(V),

En el cual

Los radicales R^1, R^3, R^4, R^5 R^6 R^7 y R^8 son cada uno como se definió en la reivindicación 1,

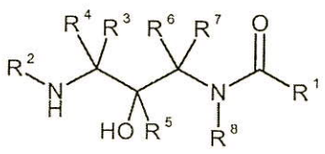
Y, mediante la reacción en un solvente inerte, si es adecuado en la presencia de un catalizador, con una amina de la fórmula general (VI)

$$R^2\text{-}NH_2 \qquad (VI)$$

En el cual

El radical R^2 es como se definió en la reivindicación 1,

los compuestos de fórmula general (VII)



(VII),

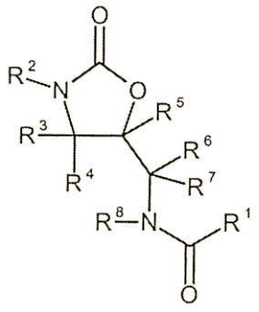
en el cual

524 524
524

los radicales R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 R^6 R^7 y R^8 son cada uno como se definió en la reivindicación 1,

son inicialmente preparados y,

subsecuentemente, en un solvente inerte en la presencia de fosfeno o equivalentes de fosfeno, tales como, por ejemplo, carbonildiimidazol (CD1), ciclisado para dar los compuestos de la fórmula general (I)



(I),

en el cual

los radicales R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 R^6 R^7 y R^8 son cada uno como se definió en la reivindicación 1.

4. Los medicamentos, que comprenden a menos un compuesto como se definió en la reivindicación 1 o 2 y uno o más auxiliares o excipientes farmacológicamente aceptables.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1 SOLICITUD DE:

☐ Conversión. ☒ División ☐ Fusión

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial ☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: BAYER HEALTHCARE AG sociedad constituida y existente bajo las leyes de República Federal de Alemania.

Dirección: 51368 Leverkusen, República Federal de Alemania

Domicilio: 51368 Leverkusen, República Federal de Alemania

Teléfono: 546 09 70 **Fax:** 249 40 70

E-mail: clientes@camyp.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11 **Fax:** 217 92 11

E-mail: clientes@camyp.com.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 438.019 T.P 31.929

4 CONVERSIÓN

Expediente No: _____

De: _____

A: _____

5 DIVISIÓN

Expediente No: 00.097.415

No. de Divisionales: 1

6 FUSIÓN

Expediente No: _____

Expediente No: _____

7 Comprobante de pago No.: 06-86.292 **Fecha:** 8 de noviembre de 2006
06-81.671 23 de octubre de 2006

8 Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa

☒ Poderes, si fuere el caso

☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

☒ Copia de la Solicitud Divisional.

9 NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

NNJ

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 00.097.415. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. **6981** notificado por fijación en lista del 6 de julio de 2006. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de la fecha 22 de diciembre de 2000.

De acuerdo con el artículo 36 de la Decisión 486, el solicitante aclara que la materia de la presente solicitud queda cubierta por la prioridad DE.. No. 199 62 924.2 del 24 de diciembre de 1999.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 00.097.415.

28

527

524

527

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-097415- -00009-0000
Fec: 2006-11-15 18:30:24 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 398

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 01-097415- -00005-0000
Fec: 2006-11-15 18:30:24 Dep. 2010 SIGNOSDISTIN
Tra. 1 MARCAS
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-097415- -00009-0000
Fec: 2006-11-15 18:30:24 Dep. 2010 SIGNOSDISTIN
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 398

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 81,644
FECHA : OCTUBRE 23 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54739448	23/10/2006	40,813,500.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	95,000.00
		TOTAL :	$ 95,000.00

SON: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

COLO 14033 803 005 3

525
528

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación N°: 00097415
Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/421, 31/16
Concepto Técnico N°: 1928

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 2 a 187) y las reivindicaciones modificadas 1 a 4 (Folios: 519 a 524) las cuales no amplían el objeto inicialmente presentado. Se estudiaron también los argumentos del señor solicitante donde indica que realiza una solicitud divisional, la cual será objeto de su estudio correspondiente (folios: 510 a 517).

La presente solicitud reivindica prioridad alemana Nº DE19962924.2 de 24 de diciembre de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Objeto de invención:

La presente solicitud se titula: "Oxazolidinonas substituidas y su uso".

El objeto de la presente solicitud se refiere a derivados de oxazolidinona, a procedimientos para su preparación así como a su uso como principio activo en medicamentos.

Según la descripción, la coagulación sanguínea es un mecanismo de protección del organismo mediante el cual se pueden sellar de forma rápida y fiable defectos en la pared vascular. De este modo, puede evitarse o minimizarse una pérdida de sangre. La hemostasia tras una herida vascular se realiza esencialmente por el sistema de coagulación, en el que se desencadena una cascada enzimática de reacciones complejas de proteínas del plasma. En esto intervienen numerosos factores de coagulación sanguínea, de los cuales cada uno, tan pronto se activa, transforma al siguiente precursor inactivo en su forma activa. Al final de la cascada resulta la transformación del fibrinógeno soluble en la fibrina insoluble, de modo que se forma un coágulo sanguíneo. Tradicionalmente, en la coagulación sanguínea se diferencia entre el sistema intrínseco y el sistema extrínseco que confluyen en una ruta de reacción final común. A este respecto el factor Xa, que se forma a partir de la proenzima factor x, desempeña un papel clave, pues une ambas rutas de coagulación. La serinaproteasa Xa activada disocia la protrombina en trombina. La trombina formada disocia a su vez el fibrinógeno en fibrina, una substancia coagulante gelatinosa fibrosa. Además de ello, la trombina es un potente desencadenante de la agregación de los trombocitos que contribuye igualmente de forma notable a la hemostasis.

La activación descontrolada del sistema de coagulación o una inhibición defectuosa del proceso de activación puede producir la formación de trombos o embolias locales en vasos (arterias, venas, vasos linfáticos) o cavidades cardiacas. Esto puede

conducir a enfermedades graves como infarto cardiaco, angina de pecho, reoclusiones y reestenosis tras una angioplastia o bypass aortocoronario, apoplejía cerebral, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas. Estas enfermedades tromboembólicas son la causa más frecuente de morbilidad en la mayoría de los países industriales.

De acuerdo con la presente solicitud para la terapia y profilaxis de enfermedades tromboembólicas se utiliza una heparina que se administra parenteral o subcutáneamente. Debido a las propiedades farmacocinéticas más adecuadas actualmente se prefiere ciertamente cada vez más la heparanina de bajo peso molecular; sin embargo, tampoco así pueden evitarse los inconvenientes conocidos que presenta la terapia con heparina: inhibe simultáneamente varios factores de la cascada de coagulación resulta una actividad no selectiva. Existe un alto riesgo de hemorragia, en especial pueden producirse hemorragias cerebrales y hemorragias en el tracto intestinal y esto puede conducir a trombopenia, alopecia medicamentosa u osteoporosis.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente:

Derivados de oxazolidinonas de fórmula general I (ver folio: 519) y sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, hidratos de sales y prodrogas.

Claridad de la solicitud:

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."

El objeto de esta solicitud si puede ser considerado reivindicado en forma clara y concisa y está enteramente sustentado por la descripción conforme al artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Evaluación de la Unidad de Invención:

El artículo 25 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo".

Esta solicitud de patente comprende solamente una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que se integra un único concepto inventivo conforme al artículo 25 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Es una invención:

El artículo 15 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "No se consideran invenciones: a) los descubrimientos, las teorías científicas y los métodos matemáticos; b) el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural; c) las obras literarias y artísticas o cualquier otra protegida por el derecho de autor; d) los planes, reglas y métodos para el ejercicio de actividades intelectuales,

juegos o actividades económico-comerciales; e) los programas de ordenadores o el soporte lógico, como tales; y, f) las formas de presentar información."

El objeto de esta solicitud si puede ser considerado como una invención conforme al artículo 15 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Excepciones de Patentabilidad:

El artículo 20 de la Decisión 486 se establece: "No serán patentables: a) las invenciones cuya explotación comercial en el territorio del País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger el orden público o la moral. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria al orden público o a la moral solo debido a la existencia de una disposición legal o administrativa que prohiba o que regule dicha explotación; b) las invenciones cuya explotación comercial en el País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger la salud o la vida de las personas o de los animales, o para preservar los vegetales o el medio ambiente. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria a la salud o la vida de las personas, de los animales, o para la preservación de los vegetales o del medio ambiente sólo por razón de existir una disposición legal o administrativa que prohiba o que regule dicha explotación; c) las plantas, los animales y los procedimientos esencialmente biológicos para la producción de plantas o animales que no sean procedimientos no biológicos o microbiológicos; d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales."

La presente solicitud no se encuentra dentro de las excepciones de Patentabilidad de que trata el artículo 20 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 24-12-99, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma.

No se encontraron anterioridades (documentos cuya fecha de publicación es anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad o de la fecha de presentación de esta solicitud) que afecten la patentabilidad del objeto de la presente solicitud.

Evaluación de los requisitos de Patentabilidad:

En cumplimiento del Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece "Los Países Miembros otorgarán Patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y

sean susceptibles de aplicación industrial".

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de Novedad:

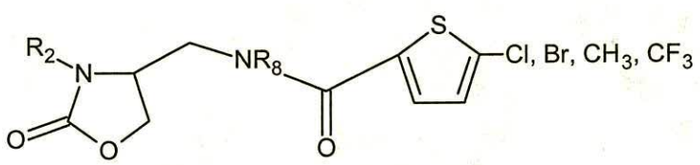
El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica". "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Esta se evaluó por comparación entre lo solicitado y los documentos encontrados en el estado de la técnica y que se relacionan con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de novedad del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

La Solicitud de Patente Colombiana N° **00097415** menciona Compuestos derivados de oxazolidinona de fórmula general (I):



Donde:

- R_2 representa D-A, donde:
  - El radical "A" representa fenileno.
  - El radical "D" representa un heterociclo saturado de 5 o 6 miembros, el cual está unido a "A" por vía de un átomo de nitrógeno, el cual tiene un grupo carbonilo directamente y adyacente al átomo de nitrógeno enlazado y en la cual un miembro del anillo de carbono se puede reemplazar por un heteroátomo del grupo que consiste de S, N y O.
  - El grupo "A" puede opcionalmente ser mono o disustituido en la posición meta con respecto al punto de unión de la oxasolidinina, por un radical de grupo que consiste de flúor, cloro, nitro, amino, trifluorometilo, metilo y ciano.
- R_8 representa hidrógeno.

Tras realizar la comparación con lo encontrado en el estado de la técnica se puede decir que el objeto de esta solicitud no es idéntico al arte anterior, con lo cual se considera que tiene Novedad.

Evaluación de Nivel Inventivo:

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

La respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, no podía predecirse con los conocimientos normales de la materia y la solución propuesta suministra un efecto especial que puede ser tomado como un aporte a la tecnología.

Como se observa, el objeto de esta solicitud no es obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia, ni se deriva de manera evidente del estado de la técnica.

Evaluación de la Aplicación Industrial:

El artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios".

El objeto de la presente solicitud cumple con el requisito de Aplicación Industrial.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **CONCEDER** el privilegio solicitado para las reivindicaciones: 1 a 4 (folios: 519 a 524). Se sugiere modificar el título de la siguiente manera: "Derivados de heterociclil-fenil-oxazolidin-tiofencarboxamida, su procedimiento de obtención y medicamentos que los contienen".

Bogotá, D.C., 7 de diciembre de 2006

CONCEPTO TÉCNICO N° 1928	JEFE DE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	EXAMINADOR TÉCNICO Código N°: 202005

533

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 34998

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO 28624

Rad. Nº 00-97415

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia con el número 00097415 del día 22 de diciembre del 2000, se solicitó conceder patente para la invención contenida en el expediente de la referencia.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado observaciones.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 501 a 506 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante, mediante escrito radicado bajo el número 00-097415-00009-0000 del 15 de noviembre del 2006, atendió oportunamente el requerimiento formulado dentro del período de prorroga concedido, presentando nuevos folios 519 a 524, con el texto de las reivindicaciones que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. El capítulo en mención se acepta, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de La Comunidad Andina se otorgarán patentes *"...para las invenciones sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".*

SEXTO: Que en el presente caso cumplen los requisitos indicados en el numeral anterior las reivindicaciones 1 a 4 contenidas en los folios 519 a 524, razón por la cual este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas el privilegio solicitado.

SEPTIMO: Que de acuerdo con el objeto concedido es necesario modificar el título de la invención, el cual quedará de la siguiente manera: "DERIVADOS DE HETEROCICLIL-FENIL-OXAZOLIDIN-TIOFENCARBOXAMIDA, SU PROCEDIMIENTO DE OBTENCION Y MEDICAMENTOS QUE LOS CONTIENEN".

34998

534
533
537

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 34998

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO 28624

Rad. Nº 00-97415

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Otorgar privilegio de patente de invención a la creación denominada:

" DERIVADOS DE HETEROCICLIL-FENIL-OXAZOLIDIN-TIOFENCARBOXAMIDA, SU PROCEDIMIENTO DE OBTENCION Y MEDICAMENTOS QUE LOS CONTIENEN "

Clasificación IPC: A 61 K 31/421, 31/16.

Reivindicación(es): 1 a 4 **Folio(s):** 519 a 524.

Titular(es): BAYER HEALTHCARE AG.

Domicilio(s): Leverkusen, Alemania.

Inventor(es): Alexander Straub, Thomas Lampe, Jens Pohlmann, Susanne Röhrig, Elisabeth Perzborn, Karl-Heinz Schlemmer y Joseph Pernerstorfer.

Prioridad Nº 199 62 924.2 **Fecha:** 24 de diciembre de 1999 **País:** DE.

Vigente desde: 22 de diciembre del 2000 **Hasta:** 22 de diciembre del 2020

ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y su privilegio caducará en las condiciones prescritas por las disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial.

ARTICULO TERCERO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución al doctor Emilio

535
~~532~~
~~552~~

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 34998

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO 28624

Rad. Nº 00-97415

Ferrero, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Bayer Healthcare AG., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio, del cual podrá hacer uso al momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los 20 DIC. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIRO RUBIO ESCOBAR

APORTE RECIBIDO POR VALOR DE
$ 1/00 POR CONCEPTO
DE DERECHOS ADMINISTRATIVOS

Doctor
EMILIO FERRERO
Carrera 4 N° 72 – 35.
Bogotá, D.C.

202021

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
SECRETARIA GENERAL

17

La presente resolución se dio por notificada el 10 ENE. 2007
Mediante memorial suscrito por el Doctor(a)
Artículo 48 C.C.A.)

EMILIO FERRERO
C.C. Nº. 438.019 de Usaquen
Nº. 31.929

536 533 53

/103

AVISO DE NOTIFICACION

CORREO CERTIFICADO

Radicación :	**0-97415- -11-0 Fecha: 2006-12-21 09:34:20**
Trámite :	**2 PATENTES**
Evento :	**1 REGDEPOSITO**
Actuación :	**432 COMUNICACTOADM**
Destinatario :	**EMILIO FERRERO Folios 1**

Señor (a) (es)
EMILIO FERRERO
CARRERA 4 NO. 72-35
BOGOTA D.C.

REF.RESOLUCION :34998

FECHA :	20/12/2006
Expediente :	0-97415
Trámite :	2 PATENTES DE INVENCION
Evento :	1 REGISTRO/DEPOSITO/CONCESION/DEPOSITO
Actuación :	432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comedidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Quinto (5), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información.

Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad desde el día hábil siguiente al de su notificación, la cual podrá ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en la página www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción servicios en línea - caracter general - consulta actos administrativos.

Secretaría General

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

537 534 A 57

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

Señora
SECRETARIA GENERAL
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E S D

REFERENCIA: NOTIFICACIÓN

Yo, EMILIO FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, obrando como apoderado en el expediente abajo relacionado, me doy por notificado en el día de hoy, 10 de enero de 2007 de la siguiente Resolución:

EXPEDIENTE	RESOLUCIÓN	AÑO
00-097415	34998	2006

Señora Secretaria,

EMILIO FERRERO
T.P.A. 31929
CC. 438.019 de Usaquén

ID195/WPCL002H
JMG/EFW

538

Superintendencia de Industria y Comercio

Otorga la Patente de Invención a:

Bayer Healthcare Ag.
Leverkusen, Alemania

A la Creación denominada:

"Derivados de heterociclil-fenil-oxazolidin-tiofencarboxamida, su procedimiento de obtencion y medicamentos que los contienen"

Inventor(es):

Alenxander Straub , Thomas Lampe , Jens Pohlmann , Susanne Rohrig , Elisabeth Perzborn , Karl Heinz Schlemmer , Joseph Pernerstofer

Certificado No:28624

Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/421
A61K 31/16

4 Reivindicaciones
Vigente Desde: 22/12/2000
Hasta: 22/12/2020

Prioridad No: DE 19962924.2 24/12/1999

Que la solicitud de Patente de Invención No 0 97415 cumple con los requisitos previstos en las disposiciones legales vigentes, Resolución No. 34998 de 20/12/2006, en testimonio de ello se estampa la firma del funcionario competente y el sello de esta Entidad.

Superintendente de Industria y Comercio

539

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	00097415	Fecha de presentación	22-12-2000
Nº Prioridad	DE19962924.2	Fecha de Prioridad	24-12-1999

Palabras clave	

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA
A61K 31/421 A61K 31/16

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES		
EP 1261606	5-07-2001	
WO 0147919	5-07-2001	
Patente Original	EP 1261606B1	23-02-2005

BASES DE DATOS CONSULTADAS
EPOLINE ESPACENET

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Reivindicaciones
EUROPEA		

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Reivindicaciones afectadas
WO 99/31092	Novedad y Nivel Inventivo	1 a 9
EP 0605729	Nivel Inventivo	1 a 9
EP 0511031	-------	-----
EP 0352781	-------	-----
EP 0086403	-------	-----
GB 834968	-------	-----

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Relevancia	Reiv. afectadas

Observaciones	

Fecha del examen	Art. 45: 28-06-2006

540 537 57

CAVELIER
ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Com
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 00-097415- -00012-0001
Fecha: 2007-12-19 16:46:38 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 2 PATENTES Eve: 323 ANUALIDADES
Act: 411 PRESENTACION Folios: 2

Trámite : 002
Evento : 323
Actuación : 411

Referencia : Expediente No. 00.097.415
Asunto : PAGO DE ANUALIDAD PATENTE PARA **DERIVADOS DE HETEROCICLIL-FENIL-OXAZOLIDIN-TIOFENCARBOXAMIDA, SU PROCEDIMIENTO DE OBTENCION Y MEDICAMENTOS QUE LOS CONTIENEN**
Solicitante : **BAYER HEALTHCARE AG**
Clase : A61K 031/016, A61K 031/421, C07D 263/018
Patente No. : 28624
Vigente desde : 22 de diciembre de 2000, concedida mediante resolución No. 34998 del 20 de diciembre de 2006.

Yo, Juliana González, a nombre de **BAYER HEALTHCARE AG** y para dar cumplimiento a lo dispuesto en la Resolución No. 36155 del 28 de diciembre de 2006, atentamente presento junto con este memorial el Recibo No. 7-98,299 por valor de $250.000,oo que cubre la tasa por el mantenimiento de la patente en referencia durante la anualidad comprendida entre el veintidós (22) de diciembre de dos mil siete (2007) y el veintidós (22) de diciembre de dos mil ocho (2008).

Bogotá
Señora Jefe,

Juliana González
C.C. No. 39.808.557 de Tabio

COLO-14033-812-003-7
MVN\JFR\ID-114656\WPC14033
No. M-2007-114656\MVN

541 838 59

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 00-097415- -00012-0001

Fecha: 2007-12-19 16:46:38 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 2 PATENTES Eve: 323 ANUALIDADES
Act: 411 PRESENTACION Folios: 2

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 7 - 98,299
FECHA : DICIEMBRE 3 DE 2007

***** C O N S I G N A C I O N *****

[redacted] POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48825361	03/12/2007	68,286,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	91	TASA ANUAL DE MANTENIMIENTO DE PA	250,000.00
			TOTAL : $	250,000.00

SON: DOSCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

Colo 14033 - 812-003-7

542 ~~539~~ ~~539~~

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RAD: 00-097415--0013 0001 Fecha: 2008-06-10 15:47:44
DEP: 20 NUECREACIONES
TRA: 02 PATENTES EVE: 323 ANUALIDADES
ACT: 440 RESPUESTA Folios: 2

2020/
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
GONZALEZ GONZALEZ JULIANA
CARRERA 4 No.72-35
BOGOTA D.C. COLOMBIA

REFERENCIA Radicación No. 0 97415
Trámite 2
Evento 323
Actuación 440
Folios 2

Estimado(a) Doctor(a)

En atención al contenido de las comunicaciones relacionadas con el expediente citado en el asunto, adjunto le remito la certificación con la información de los pagos de la(s) tasa(s) de mantenimiento del certificado de Patente de Invención número 28624.

Es de anotar que la aplicación de los pagos se hace de acuerdo a la fecha de presentación y al período solicitado en tal escrito. En el caso de presentar en la casilla período/estado: PENDIENTE APLICACIÓN O DESGLOSE; se solicita informe a esta oficina sí desea que sea aplicado para el siguiente período, de ser así, deberá manifestarlo por escrito como complemento de información a la anualidad. Lo anterior debe hacerse de acuerdo a lo dispuesto en el artículo 80 de la Decisión 486/00 y la resolución de tarifas vigente.

En el evento de no aceptar la aplicación indicada en el párrafo anterior, si lo estima conveniente podrá solicitar por escrito el desglose del(los) mencionado(s) pago(s).

Atentamente,

MARIA CONSUELO CASIJ REY
Secretraria General Ad Hoc

543 540 542

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RAD.:0 97415

Secretraria General Ad Hoc

CERTIFICA

Que de conformidad con lo dispuesto en el artículo 80 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las resoluciones de las tasas aplicables; se allegaron los siguientes recibos oficiales de caja, correspondientes a las tasas de mantenimiento del certificado de Patente de Invención número 28624:

Recibo	Fecha Radicado	Presentado Por	Período o Estado (AAAA/MM/DD)
7-98299	2007/12/19	GONZALEZ GONZALEZ JULIANA	2007/12/22 al 2008/12/22

Se expide en Bogotá D.C., a los 10 días del mes de Junio de 2008

MARIA CONSUELO CASIJ REY

mbuitrag

544 544 544

Pedro Castillo Pineda & Asociados
ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA
División de Nuevas Creaciones
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 00-097415- -00014-0002
Fecha: 2008-12-22 17:00:52 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 323 ANUALIDADES
Act. 411 PRESENTACION Folios: 2

Ref: EXPEDIENTE No. 00-097415
Solicitud de Patente a nombre de BAYER HEALTHCARE AG.
Certificado 28624

Por Resolución Nº 34998 del 20 de Diciembre de 2006 ese Despacho concedió el privilegio de patente de invención para DERIVADOS DE HETEROCICLIL-FENIL-OXAZOLIDIN-TIOFENCARBOXAMIDA, SU PROCEDIMIENTO DE OBTENCION Y MEDICAMENTOS QUE LOS CONTIENEN, certificado 28624 a nombre de BAYER HEALTHCARE AG.

Para cumplir con lo dispuesto por el artículo 80 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, adjunto el recibo Nº por concepto de la tasa anual para el mantenimiento de la patente.

Atentamente,

JERONIMO CASTILLO BONILLA
C.C. 79.462.057 Bogotá
T.P. 104167

545 542 548

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 00-097415- -00014-0002

Fecha: 2008-12-22 17:00:52 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 323 ANUALIDADES
Act. 411 PRESENTACION Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 99,371
FECHA : DICIEMBRE 22 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO PINEDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	92624313	22/12/2008	780,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	91 TASA ANUAL DE MANTENIMIENTO DE PA	260,000.00
		TOTAL : $	260,000.00

SON: DOSCIENTOS SESENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

546 543 543

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2020/
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
GONZALEZ GONZALEZ JULIANA
CARRERA 4 No.72-35
BOGOTA D.C. COLOMBIA

REFERENCIA	Radicación No.	0 97415
	Trámite	2
	Evento	323
	Actuación	440
	Folios	2

Estimado(a) Doctor(a)

En atención al contenido de las comunicaciones relacionadas con el expediente citado en el asunto, adjunto le remito la certificación con la información de los pagos de la(s) tasa(s) de mantenimiento del certificado de Patente de Invención número 28624.

Es de anotar que la aplicación de los pagos se hace de acuerdo a la fecha de presentación y al período solicitado en tal escrito. En el caso de presentar en la casilla período/estado: PENDIENTE APLICACIÓN O DESGLOSE; se solicita informe a esta oficina sí desea que sea aplicado para el siguiente período, de ser así, deberá manifestarlo por escrito como complemento de información a la anualidad. Lo anterior debe hacerse de acuerdo a lo dispuesto en el artículo 80 de la Decisión 486/00 y la resolución de tarifas vigente.

En el evento de no aceptar la aplicación indicada en el párrafo anterior, si lo estima conveniente podrá solicitar por escrito el desglose del(los) mencionado(s) pago(s).

Atentamente,

MARIA CONSUELO CASIJ REY
Secretraria General Ad Hoc

547 544 544

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RAD.:0 97415

Secretraria General Ad Hoc

CERTIFICA

Que de conformidad con lo dispuesto en el artículo 80 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las resoluciones de las tasas aplicables; se allegaron los siguientes recibos oficiales de caja, correspondientes a las tasas de mantenimiento del certificado de Patente de Invención número 28624:

Recibo	Fecha Radicado	Presentado Por	Período o Estado (AAAA/MM/DD)
7-98299	2007/12/19	GONZALEZ GONZALEZ JULIANA	2007/12/22 al 2008/12/22

Se expide en Bogotá D.C., a los 11 días del mes de Noviembre de 2008

MARIA CONSUELO CASIJ REY

mbuitrag

548 545 545

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RAD: 00-097415--0015 0002 Fecha: 2009-02-23 16:19:42
DEP: 20 NUECREACIONES
TRA: 02 PATENTES EVE: 323 ANUALIDADES
ACT: 440 RESPUESTA Folios: 2

2020/
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CASTILLO BONILLA JERONIMO
SIN ESTABLECER
BOGOTA D.C. COLOMBIA

REFERENCIA Radicación No. 0 97415
Trámite 2
Evento 323
Actuación 440
Folios 2

Estimado(a) Doctor(a)

En atención al contenido de las comunicaciones relacionadas con el expediente citado en el asunto, adjunto le remito la certificación con la información de los pagos de la(s) tasa(s) de mantenimiento del certificado de Patente de Invención número 28624.

Es de anotar que la aplicación de los pagos se hace de acuerdo a la fecha de presentación y al período solicitado en tal escrito. En el caso de presentar en la casilla período/estado: PENDIENTE APLICACIÓN O DESGLOSE; se solicita informe a esta oficina sí desea que sea aplicado para el siguiente período, de ser así, deberá manifestarlo por escrito como complemento de información a la anualidad. Lo anterior debe hacerse de acuerdo a lo dispuesto en el artículo 80 de la Decisión 486/00 y la resolución de tarifas vigente.

En el evento de no aceptar la aplicación indicada en el párrafo anterior, si lo estima conveniente podrá solicitar por escrito el desglose del(los) mencionado(s) pago(s).

Atentamente,

MARIA CONSUELO CASIJ REY
Secretraria General Ad Hoc

549 5476 ~~5476~~

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RAD.:0 97415

Secretraria General Ad Hoc

CERTIFICA

Que de conformidad con lo dispuesto en el artículo 80 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las resoluciones de las tasas aplicables; se allegaron los siguientes recibos oficiales de caja, correspondientes a las tasas de mantenimiento del certificado de Patente de Invención número 28624:

Recibo	Fecha Radicado	Presentado Por	Período o Estado (AAAA/MM/DD)
7-98299	2007/12/19	GONZALEZ GONZALEZ JULIANA	2007/12/22 al 2008/12/22
8-99371	2008/12/22	CASTILLO BONILLA JERONIMO	2008/12/22 al 2009/12/22

Se expide en Bogotá D.C., a los 23 días del mes de Febrero de 2009

MARIA CONSUELO CASIJ REY

mbuitrag

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 00-097415- -00018-0004
Fecha: 2010-08-18 16:34:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 4 CMBIONOMBRE
Act. 411 PRESENTACION Folios: 121

FORMULARIO UNICO DE INSCRIPCION DE AFECTACIONES 2000-9

1

- [x] Patente de Invención
- [ ] Patente de Modelo de Utilidad
- [ ] Diseño Industrial
- [ ] Esquema de Trazado de Circuitos Integrados
- [ ] Marca Colectiva
- [ ] Marca de Certificación
- [ ] Lema Comercial
- [ ] Nombre Comercial
- [ ] Enseña Comercial
- [ ] Marcas de Productos o Servicios

2 **SOLICITUD DE INSCRIPCION DE:**

- [ ] Transferencias
- [ ] Cambio de domicilio
- [ ] Prendas
- [ ] Modificación o limitación a reivindicaciones
- [x] Cambio de nombre
- [ ] Cambio de dirección
- [ ] Embargos

3 **SOLICITANTE**

Nombre: **BAYER SCHERING PHARMA AG** sociedad constituida y existente de acuerdo con las leyes Alemania.

Dirección: Muellerstrasse 178, 13353 Berlín, Alemania

Teléfono: 546 09 70
E-mail: clientes@cavelier.com
Fax: 249 40 70

Domicilio: Berlín, Alemania

IDENTIFICACION

C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]

Número: _____

4 **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: **Luz Clemencia de PÁEZ**

Dirección: Carrera 4ª No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
E-mail: cavelier@cavelier.com
Fax: 217 92 11
Domicilio: Bogotá, Colombia

IDENTIFICACION

C.C. [x] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]

Número: 35.456.344 TP 23.555

5 **DATOS DE LA INSCRIPCION**

Título de la nueva creación: **DERIVADOS DE HETEROCÍCLIL-FENIL-OXAZOLIDIN-TIOFENCARBOXAMIDA, SU PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN Y MEDICAMENTOS QUE LOS CONTIENEN**

Clasificación: A61K 031/421 Número de expediente: 00.097.415

Número de certificado de registro: 28624

Vigencia: 22 DE DICIEMBRE DE 2000 hasta 22 DE DICIEMBRE DE 2020

TRANSFERENCIA	CAMBIO DE NOMBRE	CAMBIO DE DOMICILIO
De: A:	De: **BAYER HEALTHCARE AG** Domicilio : 51368 Leverkusen, Alemania A: **BAYER SCHERING PHARMA AG** Domicilio: Muellerstrasse 178, 13353 Berlín, Alemania	De: A:
CAMBIO DE DIRECCION	**PRENDAS**	**EMBARGOS**
De Domicilio: A: Domicilio:	De A:	De A:

LEGITIMO INTERES:

A **BAYER SCHERING PHARMA AG**, le asiste el interés legítimo para solicitar la anotación del cambio de nombre de **BAYER HEALTHCARE AG**, domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania a **BAYER SCHERING PHARMA AG**, domiciliada en Muellerstrasse 178, 13353 Berlín, Alemania, según consta en el documento presentado como anexo junto con el presente formulario.

En consecuencia, solicito a ese Despacho efectuar la anotación del cambio de nombre a favor de **BAYER SCHERING PHARMA AG,** en los libros de la Propiedad Industrial.

6 **Comprobante de pago No.** 10-65,143 **Fecha:** 9 de agosto de 2010

7 **Anexos**

- [x] Comprobante de pago de la tasa por $280.000.oo. por concepto de inscripción de afectaciones.
- [x] Poderes, si fuere el caso
- [x] Documento que respalda la inscripción, según sea el caso
- [x] Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso
- [x] Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ **FIRMA:**

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG / ID. 176441

B 552.

Notaría Sexta 6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C

COPIA NUMERO 28

DE LA ESCRITURA NUMERO: 1.933.
FECHA: 16/Abril/2010

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

ICONTEC
CERTIFICADO DE GESTION DE LA CALIDAD
CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL SERVICIO PUBLICO NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000

CERTIFIED IQNet MANAGEMENT SYSTEM

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co

553 ~~550~~ 550

7 700030 974373

ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.931 - - - - - --

MIL NOVECIENTOS TREINTA Y UNO - - - - - -- -

DE FECHA: DIECISEIS (16) DE ABRIL DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2010) - - - - - - - - - - - - -

OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6a) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. ----------

CLASE DE ACTO O CONTRATO: **PODER ESPECIAL** ----------

DE:	**CAVELIER ABOGADOS**	**Nit. 860.041.367-3**
A :	**LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**	**C.C. 35.456.344**
	NIDIA OSORIO LÓPEZ	**C.C. 39.787.682**
	OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA	**C.C. 79.524.634**
	EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY	**C.C. 52.006.265**
	JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL	**C.C. 16.209.380**

En la ciudad de Bogotá D.C. República de Colombia, ante mí, AMPARO QUINTERO ARTURO - - - Notaria sexta (6a.) - - - - de éste círculo notarial, se otorgó la presente escritura pública que se consigna en los siguientes términos: **COMPARECENCIA:** Con minuta escrita, compareció el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, casado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de Bogotá, y dijo:----------

ESTIPULACIONES: ----------

PRIMERA.- Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la **Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.** ----------

SEGUNDA: Que **BAYER SCHERING PHARMA AG**, sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania domiciliada en Muellerstrasse 178, 13353 Berlin, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza.

TERCERA.- Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **BAYER SCHERING PHARMA AG,** confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ,** T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ**, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de

IMPRESO EN ENERO 1° DE 2010 POR POLYPRINT EDITORIAL LTDA. - NIT 830.029.569-5

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL . NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

ciudadanía número 39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: ----------

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos ----------

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso- administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. ----------

CUARTO.- Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. ----------

QUINTO- Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS,** igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día **16 de Febrero de 2010** - - - - -

554 551 554

do

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

15 846

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

Bayer Schering Pharma AG

domiciliado (s)
en/of Muellerstrasse 178, 13353 Berlin

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar,

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the

© CAVELIER ABOGADOS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
16 ABR. 2010
NOTARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

5

admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 16th day of February 2010

En/in Luxembourg

Por/by Maryse Heirend (authorized signatory)

Firma/Signature

Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía. Deberá ser presentado ante Notario Público para que certifique que la persona que firma es quien dice ser. La firma del señor Notario deberá ser legalizada*.

Adicionalmente deberá anexarse copia legalizada* del documento que pruebe la existencia y representación legal de la sociedad.

***La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario. Una sola legalización que incluya ambos documentos sería suficiente.**

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante: El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document should be signed by the Legal Representative of the company. It should be produced before a Notary Public, who should certify that the person signing the same is in fact who he/she purports to be. The Notary's signature should then be legalized*.

In addition a legalized copy* of the document proving the existence and legal representation of the company should also be attached.

***Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise. A single legalization that would include both documents would be sufficient.**

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
16 ABR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

THE UNDERSIGN
CERTIFIES THE S
Mrs. Maryse HEIREND

Luxembourg, on 22. 02. 2010

Gérard LECUIT, NOTAIRE
LUXEMBOURG

© CAVELIER ABOGADOS

555 552 554

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de _____

de la compañía , sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de que la dirección de dicha compañía es y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.
Dado y firmado en _____

El _____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of
Maryse Heirend
is authentic, that the signatory currently acts in the position of
an authorized signatory
of the company Bayer Schering Pharma AG , a company currently existing and organized under the laws of Germany , that the address is Muellerstrasse 178, 13353 Berlin Germany
and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.
Given and signed in _____

On _____

Gérard LECUIT NOTAIRE LUXEMBOURG

El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

Luxemburg, 22/3/10

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: .....
This public document
2. has been signed by .....
3. acting in the capacity of .....
4. bears the seal/stamp of .....

Certified

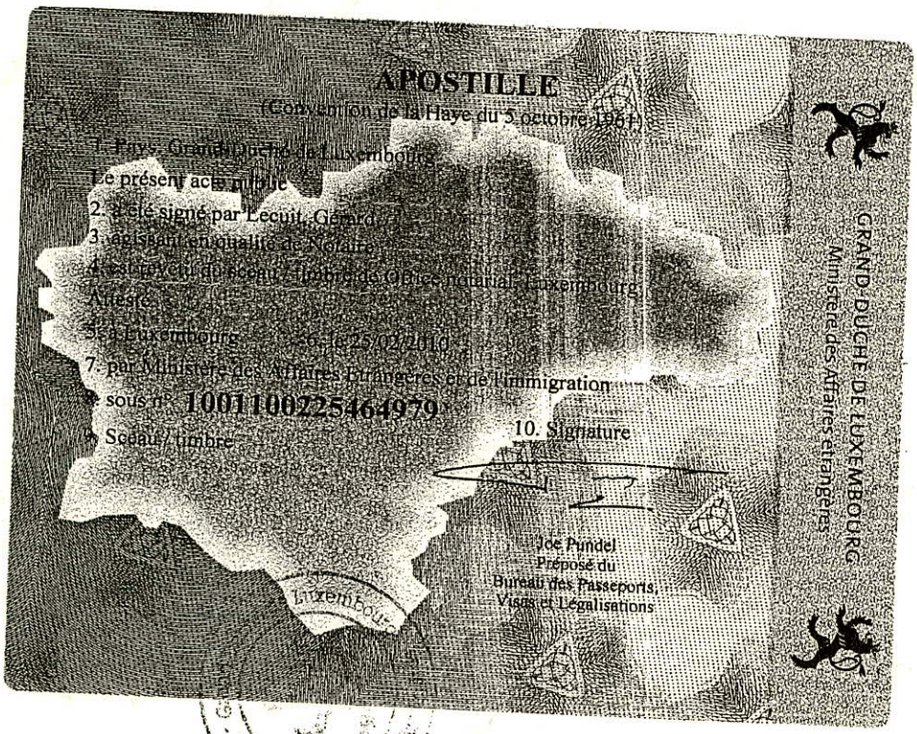
5. at .....6. the .....
7. by .....
8. No. .....
9. Seal/stamp 10. Signature

....

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
16 ABR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

6



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays: Grand-Duché de Luxembourg

Le présent acte public

2. a été signé par Lecuit, Gérard

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau / timbre de l'Office notarial Luxembourg

Atteste

5. à Luxembourg 6. le 25/02/2010

7. par Ministère des Affaires Etrangères et de l'Immigration

8. sous n° 100110022546497 9

9. Sceau / timbre

10. Signature

Joe Pundel
Préposé du
Bureau des Passeports,
Visas et Légalisations

GRAND-DUCHE DE LUXEMBOURG
Ministère des Affaires étrangères

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

16 ABR. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

556 553 552

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 228/2010-

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES, LLEVA SELLO FIRMA DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGÚN RESOLUCION No. 3618 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA EL 6 DE SEPT. DE 1972

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE APARECEN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACION OTORGADO POR **BAYER SCHERING PHARMA AG.,** CON DOMICILIO EN MUELLERSTRASSE 178, 13353 BERLIN, A CAVELIER ABOGADOS

DADO Y FIRMADO EL 16 DE FEBRERO DE 2010 EN LUXEMBURGO

POR MARYSE HEIREND (FIRMA AUTORIZADA)

FIRMADO: ILEGIBLE.

EL SUSCRITO NOTARIO CERTIFICA LA FIRMA DE MARYSE HEIREND

LUXEMBURGO, 22 DE FEBRERO 2010

FIRMADO: GERARD LECUIT, NOTARIO EN LUXEMBURGO

HAY SELLO.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDADES)

EL INFRASCRITO NOTARIO CERTIFICA QUE LAS FIRMA DE MARYSE HEIREND ES AUTENTICA; QUE EL SIGNATARIO DESEMPEÑA ACTUALMENTE EL CARGO DE FIRMANTE AUTORIZADA DE LA SOCIEDAD **BAYER SCHERING PHARMA AG,** SOCIEDAD QUE ACTUALMENTE EXISTE Y ESTA ORGANIZADA DE ACUERDO CON LAS LEYES DE ALEMANIA, QUE LA DIRECCION DE DICHA COMPAÑÍA ES MÜLLERSTRAβE 178 IN 13353 BERLIN, ALEMANIA Y QUE EL SIGNATARIO TIENE FACULTAD PARA OTORGAR ESTE DOCUMENTO.

TODOS LOS HECHOS ANTERIORES LE CONSTAN POR HABER EXAMINADO LOS DOCUMENTOS RESPECTIVOS Y DE TODO ELLO DA FE

DADO Y FIRMADO EN LUXEMBURGO, 22 DE FEBRERO DE 2010

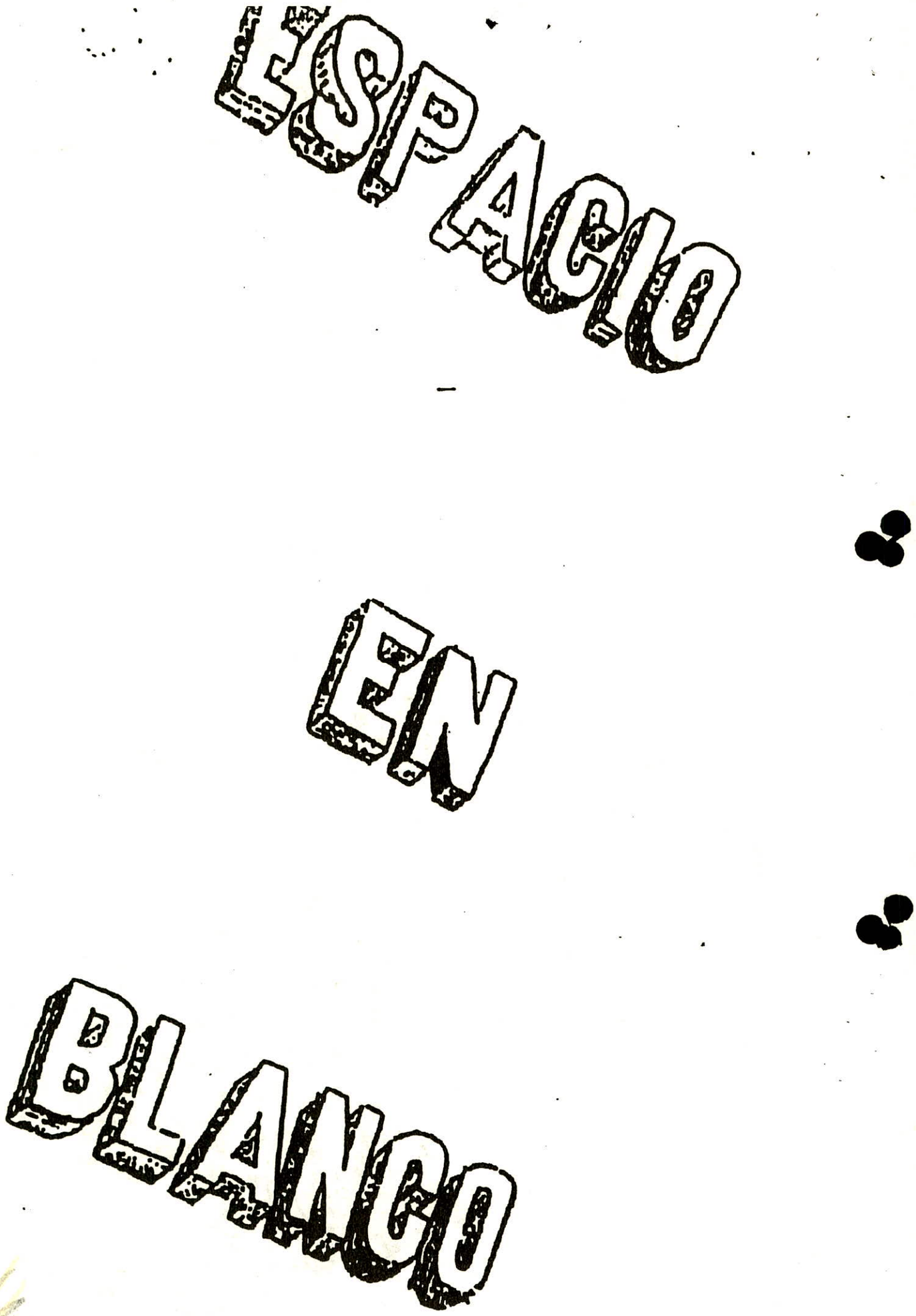
FIRMADO: GERARD LECUIT, NOTARIO EN LUXEMBURGO.

HAY SELLO DEL NOTARIO.

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618 SEPT 6 1972 MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA
16 ABR. 2010
ALVARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA


ESPACIO
EN
BLANCO

557 ~~554~~
554

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 228/2010-

GRAN DUCADO DE LUXEMBURGO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

APOSTILLE

(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. PAÍS: GRAN DUCADO DE LUXEMBURGO
   El PRESENTE INSTRUMENTO PÚBLICO
2. HA SIDO FIRMADO POR: **LECUIT GERARD**
3. EN SU CONDICIÓN DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO/ESTAMPILLA DE: LA OFICINA NOTARIAL DE LUXEMBURGO

CERTIFICADO

5. EN LUXEMBURGO
6. EL 25 DE FEBRERO DE 2010
7. POR: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
8. BAJO EL NO. **1001100225464979**
9. SELLO/ESTAMPILLA: GRAN DUCADO DE LUXEMBURGO
10. FIRMA: **JOE PUNDEL,** FUNCIONARIO DE LA OFICINA DE PASAPORTES, VISAS Y LEGALIZACIONES.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DELEMOINE

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA
16 ABR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
16 ABR. 2010
CAMPO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 ABR 14 11:02
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
014944
CUYA FIRMA ACOMPAÑA EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

558 555 555

01

90866745

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

26 DE MARZO DE 2010 HORA 09:10:09

R027886527 PAGINA: 1 de 3

* *

****
* EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRAN JUNTA DIRECTIVA Y REVISOR FISCAL *
* DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA. LAS INSCRIPCIONES DE *
* CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. *
* PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL, QUINTO *
* PISO, O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 5941000 EXTENSION 2899.*
****

* * * ESTA MATRICULA ESTA SIENDO ACTUALIZADA * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII,LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA).-.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
16 ABR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

9

BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337
7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO. 1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO. 1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO. 2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO. 2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO. 3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO. 3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO. 3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO. 3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO. 3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO. 3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA	27-VIII-1991 NO. 4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA	16-III -1992 NO. 4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO. 4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO. 4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO. 4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO. 4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO. 5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO. 5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO. 5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO. 5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO. 6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO. 6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO. 6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO.INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243
1336	2010/03/16	0006	BOGOTA D.C.	2010/03/24	00012506

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
16 ABR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

559

556

556

01

90866746

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

26 DE MARZO DE 2010 HORA 09:10:09

R027886527 PAGINA: 2 de 3

* *

CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: $10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE $1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO N.I.T. 000008001722568
NO. CUOTAS: 8,800.00 VALOR: $8,800.00
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00 VALOR: $1,200.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
CHAVARRO JORGE C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
TOTALES
NO. CUOTAS: 10,000.00 VALOR: $10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONS CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
16 ABR. 2010
QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA QUINTA DE BOGOTA

10

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009, INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 00012200 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE IDENTIFICACION

DIRECTOR (REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO)

GALLON GIRALDO CARLOS C.C. 000000019066425

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE IDENTIFICACION

PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO

CAVELIER GAVIRIA GERMAN C.C. 000000002877924

SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE IDENTIFICACION

REVISOR FISCAL

RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
16 ABR. 2010
ARTURO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

560

557

557

01

90866747

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

26 DE MARZO DE 2010 HORA 09:10:09

R027886527 PAGINA: 3 de 3

* *

DE 2009.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : $ 3,600
DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
16 ABR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

11

* * * NO ES VALIDO POR ESTA CARA * * *

7 700030 974380

por **BAYER SCHERING PHARMA AG,** documento que está debidamente legalizado ----------

Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, domiciliado en Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública ----------

---------- **HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA** ----------

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: LEIDA la presente escritura por los comparecientes y habiéndoseles hecho las advertencias sobre los trámites y formalidades de rigor le impartieron su aprobación y para constancia la firman ante mí el NOTARIO QUE AUTORIZA ----------

DERECHOS NOTARIALES: $ 42.860 - - - - - - - - - - - - - -

IVA 16% $ 15.887 -

PAPEL NOTARIAL: esta escritura ha quedado extendida en las hojas de papel sellado notarial números: ----------

7 700030 974373 - 7 700030 974380 - - - - - - - - - - - - -

EN BLANCO... EN BLANCO

OTORGANTE

CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

C.C. 19066628 BL

TEL 3473611

REPRESENTANTE LEGAL DE **CAVELIER ABOGADOS**

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA (6a) DE BOGOTA D.C.

T /10.PG.Angelica

IMPRESO EN ENERO 1º DE 2010 POR POLYPRINT EDITORIAL LTDA. - NIT 830.029.959-5

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL . NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

12

ES FIEL Y 28AVA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1931 DE FECHA 16 DE ABRIL DE 2010.

COPIA QUE EXPIDO EN 09 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA, D.C. AGOSTO 10 DE 2010

RESOLUCION 01 DE 2008

LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

562 SSQ
BAY/SSQ

86

Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

CONFIRMATION

We, **Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft**, Berlin, Federal Republic of Germany, hereby confirm that the enclosed document is intended to be a true and accurate translation of the official printout of the extract kept by the Local Court of Charlottenburg showing the current status of Section B 283 B of the Electronic Commercial Register of Charlottenburg, a certified copy of which is appended thereto.

The translated version of the extract is a convenience translation. Only its German version is legally binding.

Berlin, May 19, 2009
Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft

Enclosures

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA

Official Printout Commercial Register B

Accessed 2009-05-15, 2:38 p.m.

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
1	a) Schering Aktiengesellschaft b) Berlin c) To research, develop, manufacture, purchase and sell all types of chemical and biotechnological products, including, but not limited to, pharmaceuticals, basic pharmaceutical substances, diagnostic products and vaccines for human and veterinary medicine, as well as fine chemicals, radioactive substances and intermediate products; to research, develop, manufacture, purchase and sell drugs and equipment for medical and laboratory requirements; and to develop, acquire and exploit chemical, biological and technical processes and facilities.	EUR 194,000,000	a) The board of mgmt. shall be made up of at least two persons. The Company shall be represented at law by two members of the board of mgmt. or by one member of the board of mgmt. acting together with a *Prokurist* (authorized signatory). b) Member of the board of mgmt.: 1. Dr. Ing. Erlen, Hubertus, *Dipl.-Ingenieur* (graduate in civil engineering), of Berlin Member of the board of mgmt.: 2. Prof. Dr. Stock, Günter, medical doctor, of Berlin Member of the board of mgmt.: 3. Dr. Köstlin, Ulrich, *Wirtschaftsjurist* (business jurist), of Berlin Member of the board of mgmt.: 4. Lingnau, Lutz, *Mar. 9, 1943, of New York, USA Member of the board of mgmt.: 5. Dr. Spiekerkötter, Jörg, *May 15, 1958, of Klein-Machnow Member of the board of mgmt.: 6. Rubin, Marc, *Jan. 10, 1955, of Chapel Hill, North Carolina, USA	1. Rademacher, Gilbert, *Oct. 19, 1956, of Bergkamen *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 2. Mette, Klaus-Jürgen, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 3. Nowak, Christian, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 4. Weber, Mechthild, née Schulte-Pelkum, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 5. Krüger, Horst, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 6. Valentien, Dietz-Cornelius, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist*	a) Stock corporation Articles of incorporation: Dec. 15, 1890 Last amended: Apr. 16, 2004 b) By resolution of the stockholders' meeting of Apr. 26, 2001, the capital stock was increased conditionally by up to EUR 5,000,000. (conditional capital 2001/I) By revocation of the conditional capital of EUR 11,538,462 created by the stockholders' meeting on Apr. 27, 1999, the capital stock has been increased conditionally by up to EUR 10,000,000 by resolution of the stockholders' meeting dated Apr. 16, 2004. (conditional capital 2004/I) By resolution of the stockholders' meeting of Apr. 16, 2004, the board of mgmt. is authorized to increase the capital stock until Apr. 15, 2009 with the consent of the supervisory board by issuing new shares against cash or non-cash contributions on one or more occasions, But by a total amount not to exceed EUR 97,000,000. (authorized capital 2004/I) To date, the following companies have been merged into the Company: CHEBAG Beteiligungs-Aktiengesellschaft, of Bergkamen (Local Court of Kamen, HRB 0058) Germapharm Gesellschaft mit beschränkter Haftung Import-Export Spedition, of Hamburg (Local Court of	a) Jun. 22, 2004 Müller b) Date of first entry Mar. 9, 1965

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

AMPARO QUINTERO A.

NOTARIA

10 AGO. 2010

May 15, 2009

~~561~~
~~567~~
564

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				with the authority to sell and encumber real properties 7. Hendrix, Gerwin, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 8. Dr. Raack, Rainer, of Kleinmachnow *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 9. Dr. Wagenknecht, Jobst, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 10. Wulf, Klaus, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 11. Schwitters, Jürgen, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 12. Dr. Schwarz, Rainer, of Berlin *Prokura* together with a	Hamburg, HRB 7142)	

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.; HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
AMPARO QUINTERO ARIAS
NOTARIA
10 AGO. 2010

May 15, 2009

Official Printout Commercial Register B

Accessed 2009-05-15, 2:38 p.m.

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 13. Dr. Benz, Wolfgang, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 14. Dr. Dohse, Knuth, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 15. Körner, Ulrich, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 16. Dr. Klose, Walter, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 17. Mack, Helmuth, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 18. Dr. Berkemeier, Astrid, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist*		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

May 15, 2009

563
563
566

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				19. Bernhardt, Wilfried, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 20. Amsink, Gerold, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 21. Dr. Haumesser, Winfried, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 22. Dr. Papendieck, Hatto, of Unna *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 23. Ünal, Kemalettin, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 24. Alburg, Frank, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 25. Draeger, Karl-Helmuth, of Berlin		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				Prokura together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 26. Grigoleit, Gerrit, of Dortmund *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 27. Dr. McBride, Garth, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 28. Dr. Ernst, Dirk, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 29. Buchwald, Hartmut, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 30. Hoffmeister, Uwe, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 31. Rook, Hans-Michael, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt.		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				or another *Prokurist* 32. Unglaube, Jürgen, of Glienicke *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 33. Dr. Müller, Bernd, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 34. Dr. Koch, Ulrich, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 35. Eiderdanz, Angelika, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 36. Dr. Hartmann, Uwe, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 37. Wündisch, Karl, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 38.		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				Dr. Hübl, Dieter, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 39. Steinbeck, Matthias, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 40. Dr. Narr-Linder, Gudrun, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 41. Schröder, Jürgen, of Nuremberg *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 42. Dr. Hakert, Hubertus, *Oct. 3, 1955, of Glienicke *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 43. Fragner, Reinhard, *Oct. 21, 1947, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 44.		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA
10 AGO. 2010

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				Dr. Schmeier, Dieter, *Dec. 28, 1948, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 45. Prof. Wallmark, Björn, *Mar. 20, 1952, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 46. Dr. Crisp-Jungklaus, Susan, *Oct. 24, 1948, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 47. Dr. Renneke, Franz-Josef, *Aug. 30, 1952, of Nordkirchen *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* Rademacher, Gilbert, *Oct. 19, 1956, Bergkamen *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 48. Dr. Muráti-Laebe, Ilona, *Aug. 28, 1965, of Potsdam *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist*		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				49. Krieger, Andreas, *Aug. 30, 1964, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 50. Dr. Schwarz, Norbert, *Nov. 8, 1943, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 51. Dr. Seuss, Thomas, *Sept. 17, 1963, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 52. Dr. Förster, Jutta, *Sept. 13, 1957, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 53. Dr. Schmid, Eva, *Nov. 25, 1968, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 54. Winkler von Mohrenfels, Yvonne, *Apr. 19, 1966, of Berlin		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				Prokura together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 55. Topf-Schleuning, Maren, *Sept. 15, 1956, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 56. Schröder, Steffen, *Oct. 7, 1965, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 57. Baron von Behr, Nicolas, *Mar. 26, 1965, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 58. Bergmann, Ulrich, *Jan. 7, 1966, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 59. Schlosser, Harald, *Jun. 18, 1961, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 60.		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

573

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				Dr. Scheuermann, Hans-Jörg, *May 15, 1954, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 61. Göckel, Thomas, *Mar. 21, 1958, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 62. Schmidt, Sven, *July 27, 1968, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 63. Baltzer, Marcus, *Dec. 26, 1963, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 64. Dr. Noeske-Jungblut, Christiane, née Noeske, *Jun. 26, 1957, of Potsdam *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 65. Dr. Eisenhauer, Martin, *Aug. 20, 1967, of Berlin *Prokura* together with a		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA, D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 66. Dr. Azmatullah, Syed, *Oct. 9, 1957, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 67. Krüger, Gerd, *Aug. 3, 1963, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 68. Seeger, Stefan, *July 21, 1946, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist*		
2				No longer a *Prokurist*: 2. Mette, Klaus-Jürgen No longer a *Prokurist*: 34. Dr. Koch, Ulrich No longer a *Prokurist*: 4. Weber, Mechthild, née Schulte-Pelkum No longer a *Prokurist*: 45. Prof. Wallmark, Björn No longer a *Prokurist*:		a) July 19, 2004 Hrymon b) Folio 68

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

572
573
575

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				12. Dr. Schwarz, Rainer Formerly a *Prokurist*: 69. Gaulke, Christian, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist*		
3	b) The entry serial No. 1 was supplemented *ex officio* as follows: Branch(es) established: under the name of Schering Aktiengesellschaft Zweigniederlassung Bergkamen (Bergkamen Branch), with registered office in Bergkamen (Local Court of Kamen, HRB 665)			No longer a *Prokurist*: 18. Dr. Berkemeier, Astrid 70. Schmitt, Thomas, *Feb. 22, 1965, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 71. Dr. Herold, Jens, *May 11, 1956, of Münster *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist*		a) Aug. 24, 2004 Schonk b) Folios 73 ff.
			b) Board of mgmt.: 7. Dr. Dorrepaal, Karin, *Mar. 6, 1961, of Berlin	No longer a *Prokurist*: 3. Nowak, Christian No longer a *Prokurist*: 15. Körner, Ulrich No longer a *Prokurist*: 62. Schmidt, Sven 72.		a) Sept. 30, 2004 Beyer b) Folio 89

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA, D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO LOPEZ
NOTARIA

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				Warmbier, Peter, *Feb., 16, 1950, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 73. Dr. Geisler, Viktor, *Nov. 13, 1961, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist*		
5				Part of the entry serial No. 1, concerning the *Prokurist* Rademacher, Gilbert (no. 1) has been deleted *ex officio* because of a duplicate entry.		a) Oct. 8, 2004 Hübscher b) The entry serial No. 1 (amending entry) has been supplemented *ex officio* as follows: This folio has been amended to allow for computer processing and thus supersedes the prior register folio.
6				74. Ranze, Heike, *Oct. 30, 1970, of Berlin *Prokura* together with a		a) Nov. 25, 2004 Hrymon b)

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA. BOGOTA, D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

10 AGO. 2010

ANTANO QUINTERO
NOTARIO

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				member of the board of mgmt. or another *Prokurist* No longer a *Prokurist*: 10. Wulf, Klaus		Folios 104/106
7					a) By resolution of the stockholders' meeting of Apr. 14, 2005, § 13 of the articles of incorporation (Compensation of the Supervisory Board) was amended.	a) Apr. 20, 2005 Wiechert b) Resolution folio 8 f
8				75. Dr. Menken, Klaus, *Jan. 10, 1959, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 76. Dr. Wozniewski, Thomas, *July 26, 1962, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 77. Dr. Berlage, Hans, *Jan. 30, 1956, of Greven *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* No longer a *Prokurist*: 66. Dr. Azmatullah, Syed No longer a *Prokurist*: 46. Dr. Crisp-Jungklaus, Susan		a) Jun. 14, 2005 Duzinksi b) Folios 55 ff., Special Vol. XIX

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.: HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO LUNA
NOTARIA

Amtsgericht (Local Court) Charlottenburg

Translation
Official Printout Commercial Register B
Accessed 2009-05-15, 2:38 p.m.

HRB 283 B

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				No longer a *Prokurist*: 40. Dr. Narr-Lindner, Gudrun No longer a *Prokurist*: 30. Hoffmeister, Uwe No longer a *Prokurist*: 26. Grigoleit, Gerrit No longer a *Prokurist*: 7. Hendrix, Gerwin No longer a *Prokurist*: 54. Winkler von Mohrenfels, Yvonne	
9	b) Amendment regarding the branch located in: Bergkamen (Local Court of Kamen, HRB 665) concerning: Registry court, Register No. henceforth: Branch(es) established: under the name of: Schering Aktiengesellschaft Zweigniederlassung Bergkamen (Bergkamen Branch), with registered office in Bergkamen (Local Court of Hamm, HRB 4681)					a) Aug. 8, 2008 Reiner
				78. Gorski, Cornelia, *Sept. 26, 1969, of Berlin		a) Aug. 17, 2005 Reiner

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA QUE ANTECEDE CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
AMPARO QUINTERO ARTEAGA
NOTARIA
10 AGO. 2010

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				Prokura together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* No longer a *Prokurist:* 58. Bergmann, Ulrich No longer a *Prokurist:* 25. Draeger, Karl-Helmuth No longer a *Prokurist:* 11. Schwitters, Jürgen		b) Folio 71
11					a) By resolution of the stockholders' meeting of Apr. 14, 2005, § 14 (Notice of Meeting) and § 15 (Participation in the Stockholders' Meeting) of the articles of incorporation were amended.	a) Sept. 29, 2005 Ehrensberger b) Resolution folio 9f., Vol. XIX
12					a) The entry serial No. 11, concerning the entry of the amendments to the articles of incorporation, has been corrected *ex officio* and is entered correctly as follows: By resolution of the stockholders' meeting of Apr. 14, 2005, § 14 (Notice of Meeting) and § 15 (Participation in the Stockholders' Meeting) of the articles of incorporation were amended effective Nov. 1, 2005.	a) Oct. 17, 2005 Ehrensberger
				79. Grohé, Ulrich, *Oct. 29, 1958, of Berlin *Prokura* together with a		a) Oct. 31, 2005 Pacholke

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
AMPARO QUINTERO ARTEAGA
NOTARIA
10 AGO. 2010

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				member of the board of mgmt. or another *Prokurist*		
14				No longer a *Prokurist:* 29. Buchwald, Hartmut No longer a *Prokurist:* 74. Ranze, Heike 80. Schumann, Arnd, *July 10, 1974, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist*		a) Dec. 7, 2005 Richter b) Folio 90
15			b) No longer a managing director: 2. Prof. Dr. Stock, Günter No longer a managing director: 4. Lingnau, Lutz Member of the board of mgmt.: 8. Prof. Dr. Metternich, Rainer, *Apr. 17, 1955, of Berlin	81. Dr. Maier, Hans, *July 13, 1955, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* No longer a *Prokurist:* 31. Rook, Hans-Michael No longer a *Prokurist:* 37. Wündisch, Karl No longer a *Prokurist:* 51. Dr. Seuss, Thomas No longer a *Prokurist:* 50. Dr. Schwarz, Norbert No longer a *Prokurist:*		a) Jan. 2, 2006 Boos b) Folios 92-107 Special Vol.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTEAGA
NOTARIA

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				28. Dr. Ernst, Dirk		
16			b) The entry serial No. 15 concerning the deletion of Messrs. Prof. Dr. Günter Stock and Lutz Lingnau is corrected *ex officio* so that the entry must read as follows: No longer a member of the board of mgmt.			a) Jan. 2, 2006 Boos b) Entered as a correction
17				82. Dr. Kilger, Ute, *Feb. 10, 1966, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* No longer a *Prokurist*: 6. Valentien, Dietz-Cornelius No longer a *Prokurist*: 17. Mack, Helmuth		a) Apr. 3, 2006 Richter b) Folio 1, Special Vol. XX
18					a) By resolution of the stockholders' meeting of Apr. 19, 2006, § 16 (2) of the articles of incorporation (Chair of the Stockholders' Meeting) was amended.	a) Apr. 26, 2006 Dr. Lehmann b) Articles of incorporation Vol. XX, folios 15 ff. Resolution Vol. XX. Folios 11 ff.
19				83. Gardyan-Eisenlohr, Eva *May 22, 1964, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* No longer a *Prokurist*:		a) Jun. 9, 2006 Hagen b) Folios 23-25, Special Vol. XX

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTEAGA
NOTARIA

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				9. Dr. Wagenknecht, Jobst		
20					a) By resolution of the stockholders' meeting of Sept. 13, 2006, § 10 (Constitutive Meeting) and § 11 (Rules of Procedure, Voting) were amended. b) A control and profit-transfer agreement exists with Dritte BV GmbH, with registered office in Leverkusen (Local Court of Cologne, HRB 52162), as controlling company, whose part concerning the profit transfer will take effect on Jan. 1, 2007, to which the stockholders' meeting consented by resolution of Sept. 13, 2006.	a) Oct. 27, 2006 Dr. Schulte b) Resolution folios 26 ff., Special Vol. XX Company-transfer agreement folios 27 ff., Special Vol. XX Consenting resolutions, folios 26 ff., 28 Special Vol. XX
21				84. Prof. Dr. Busch, Andreas *Aug. 26, 1963, of Kelkheim *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist*		a) Nov. 9, 2006 Richter
22	a) Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft		b) No longer a member of the board of mgmt.: 7. Dr. Dorrepaal, Karin No longer a member of the board of mgmt.: 1. Dr. Ing. Erlen, Hubertus No longer a member of the board of mgmt.: 8. Prof. Dr. Metternich, Rainer No longer a member of the board of mgmt.: 5. Dr. Spiekerkötter, Jörg Member of the board of mgmt.: 9. Higgins, Arthur J., *Mar. 6, 1956,	85. Schmidt, Sven, *July 27, 1968, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* No longer a *Prokurist*: 20. Amsink, Gerold No longer a *Prokurist*: 41. Schröder, Jürgen	a) By resolution of the stockholders' meeting of Sept. 13, 2006, § 1 (1) (Name of Company) of the articles of incorporation was amended. The amendment will take effect on Dec. 29, 2006. Section 13 (Compensation of the Supervisory Board) was also amended. This amendment will take effect on Jan. 2, 2007.	a) Dec. 20, 2006 Wohlfeil b) Resolution folios 86 ff

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA

May 15, 2009

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
			of Düsseldorf Member of the board of mgmt.: 10. Baumann, Werner, *Oct. 6, 1962, of Krefeld Member of the board of mgmt.: 11. Dr. Riemann, Gunnar, *Oct. 26, 1958, of Leverkusen	No longer a *Prokurist*: 27. Dr. McBride, Garth No longer a *Prokurist*: 32. Unglaube, Jürgen		
23	b) The annotation concerning the branch is reworded as follows per § 13 of the German Commercial Code (HGB): henceforth: Schering Aktiengesellschaft Zweigniederlassung Bergkamen 59192 Bergkamen					a) Jan. 10, 2007 Schulze
24	b) Amendment to No. 1: Schering Aktiengesellschaft Zweigniederlassung Bergkamen 59192 Bergkamen henceforth: Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft Zweigniederlassung Bergkamen 59192 Bergkamen			86. Dr. Kreuzburg, Christa, *Dec. 28, 1959, of Duisburg *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist*		a) Jan. 17, 2007 Waligorski
25				No longer a *Prokurist*: 1. Rademacher, Gilbert No longer a *Prokurist*: 33. Dr. Müller, Bernd No longer a *Prokurist*: 68. Seeger, Stefan		a) Mar. 5, 2007 Waligorski

Enmienda a

A partir de ahora

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.: HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO APARO
NOTARIA

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				No longer a *Prokurist:* 73. Dr. Geisler, Viktor No longer a *Prokurist:* 75. Dr. Menken, Klaus No longer a *Prokurist:* 82. Dr. Kilger, Ute 87. Dr. Angerbauer, Rolf, *Jun. 20, 1951, of Wuppertal *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 88. Behrens, Jens, *Mar. 22, 1964, of Niederkassel *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 89. Bergmann, Ulrich, *Jan. 7, 1966, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 90. Dr. Brocks, Dietrich, *Jun. 4, 1950, of Bergisch Gladbach *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist*		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTEAGA
NOTARIA

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				91. Dr. Bühner, Klaus, *Apr. 3, 1954, of Wuppertal *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 92. Dr. de Jonge, Maarten, *July 1, 1977, of Weeze *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 93. Decker-Conradi, Jörg, *Jan. 17, 1965, of Hennef *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 94. Dr. Fischer, Horst, *July 17, 1954, of Cologne *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 95. Dr. Flessner, Timo, *Nov. 11, 1970, of Wuppertal *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 96. Font, Jean-Christophe, *May 11, 1964, of Colmar, France		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARIZA
NOTARIA

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				Prokura together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 97. Dr. Freund, Wolf-Dietrich, *Dec. 19, 1960, of Leichlingen *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 98. Dr. Frie, Monika, *Mar. 6, 1956, of Odenthal *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 99. Guenther, Andreas, *Feb. 3, 1961, of Sankt Augustin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 100. Günter, Monika, *July 25, 1947, of Wolfen *Prokura* together with a member of the board of mgmt. 101. Dr. Hagen, Gustav, *Jan. 5, 1963, of Leverkusen *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 102. Härtel, Frank,		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				*Sept. 1, 1964, of Leverkusen *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 103. Heckler, Robert, *Nov. 22, 1967, of Bonn *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 104. Dr. Heiden, Paul-Gerhard, *Mar. 24, 1958, of Leichlingen *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 105. Dr. Höhl, Hans-Walter, *Aug. 19, 1954, of Burscheid *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 106. Dr. Kanhai, Wolfgang, *Apr. 30, 1962, of Wuppertal *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 107. Klusik, Hartmut, *July 30, 1956, of Leverkusen *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist*		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTETA
NOTARIA

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				108. Lohkamp-Heikaus, Gudrun, *Nov. 9, 1957, of Wuppertal *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 109. Dr. Michaelis, Johannes, *Oct. 13, 1959, of Leverkusen *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 110. Milon, Jean-Philippe, *Sept. 15, 1960, of Wuppertal *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 111. Dr. Möller, Jörg, *Nov. 11, 1964, of Meltmann *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 112. Dr. Neipp, Joachim, *July 9, 1949, of Langenfeld *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 113. Dr. Pickel, Markus, *Apr. 28, 1962, of Leichlingen		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTETA
NOTARIA

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				Prokura together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 114. Dr. Rall, Klaus, *Jun. 24, 1960, of Leverkusen *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 115. Salge, Andreas, *July 17, 1958, of Leverkusen *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 116. Schmidt, Jens, *Mar. 24, 1969, of Wuppertal *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 117. Dr. Schneider, Stephan, *Mar. 26, 1959, of Wuppertal *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 118. Dr. Schöneseiffen, Josef, *Sept. 24, 1953, of Wuppertal *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 119.		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTEAGA
NOTARIA

Amtsgericht (Local Court) Charlottenburg

Translation
Official Printout Commercial Register B
Accessed 2009-05-15, 2:38 p.m.

HRB 283 B

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				Dr. Streicher-Saled, Ursula, *May 22, 1957, of Düsseldorf *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 120. Dr. von Keutz, Eckardt, *Jan. 7, 1956, of Wuppertal *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 121. Dr. Wild, Hanno, *Jun. 23, 1957, of Wuppertal *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 122. Dr. Zimmermann, Jürgen, *Dec. 13, 1954, of Odenthal *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist*		
26				Amendment to No. 94: *ex officio* (correction of clerical error): Dr. Fischer, Horst, *July 10, 1954, of Cologne *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* Amendment to No. 119:		a) Mar. 13, 2007 Waligorski

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA

Amtsgericht (Local Court) Charlottenburg

Translation
Official Printout Commercial Register B
Accessed 2009-05-15, 2:38 p.m.

HRB 283 B

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				ex officio (correction of clerical error): Dr. Streicher-Saied, Ursula, *May 22, 1957, of Düsseldorf *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist*		
27			b) Member of the board of mgmt.: 12. Dr. Malik, Kemal, *Sept. 29, 1962, of Berlin <u>No longer a member of the board of mgmt.:</u> <u>6. Rubin, Marc</u>			a) Mar. 19, 2007 Waligorski
28			b) Member of the board of mgmt.: 13. Prof. Dr. Busch, Andreas, *Aug. 26, 1963, of Wuppertal			a) Apr. 27, 2007 Waligorski
29				123. Dr. Atzor, Michael, *May 31, 1956, of Leverkusen *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 124. Berrang, Thomas, *Apr. 29, 1950, of Leichlingen *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 125. Dr. Bey, Alexander, *Apr. 2, 1962, of Cologne		a) Jun. 8, 2007 Waligorski

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PUESTO A LA VISTA BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				Prokura together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 126. Dr. Brill, Gisela, *Nov. 18, 1951, of Düsseldorf *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 127. Dr. Grosse-Bley, Michael, *May 4, 1958, of Leverkusen *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 128. Dr. Klotz, Rainer, *Sept. 30, 1953, of Niederkassel *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 129. Dr. Königer, Ursula, *Apr. 5, 1969, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 130. Meixner, Frank, *Feb. 18, 1966, of Düsseldorf *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist*		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				131. Dr. Pintsch, Tanja, *Jun. 3, 1973, of Berlin *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 132. Reinkober, Ingrid, *Mar. 15, 1960, of Leverkusen *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* 133. Dr. Thomaier, Jörg, *Nov. 23, 1966, of Bergisch Gladbach *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* No longer a *Prokurist*: 23. Ünal, Kemalettin No longer a *Prokurist*: 52. Dr. Förster, Jutta No longer a *Prokurist*: 59. Schlosser, Harald No longer a *Prokurist*: 80. Schumann, Arnd		
30					b) Based on the merger agreement of Aug. 20, 2007 and the consenting resolution of the same date of the company being acquired, IDF Institut	a) Aug. 30, 2007 Schmidt

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
					für Diagnostikforschung GmbH, with registered office in Berlin (Local Court of Charlottenburg, HRB 24843), was merged into the Company after being wound up without going into liquidation and having all of its assets and liabilities transferred to the Company.	
31				No longer a *Prokurist:* 84. Prof. Dr. Busch, Andreas		a) Oct. 10, 2007 Waligorski
32				No longer a *Prokurist:* 114. Dr. Rall, Klaus No longer a *Prokurist:* 122. Dr. Zimmermann, Jürgen		a) Nov. 14, 2007 Waligorski
33				134. Drescher, Günter, *Aug. 22, 1961, of Nordwalde Individual *Prokura*		a) Dec. 4, 2007 Waligorski
34				135. Schalk, Christian, *May 23, 1966, of Leverkusen *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* No longer a *Prokurist:* 8. Dr. Raack, Rainer No longer a *Prokurist:* 35. Eierdanz, Angelika		a) Jan. 30, 2008 Waligorski
35					b) Based on the merger agreement of	a) Jun. 10, 2008

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

10 AGO. 2010

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
					Jun. 4, 2008 and the consenting resolution of the same date of the company being acquired, Schering-Forschungsgesellschaft, with registered office in Berlin (Local Court of Charlottenburg, HRB 39650), was merged into the Company after being wound up without going into liquidation and having all of its assets and liabilities transferred to the Company.	Schmidt
36				136. Dr. Bayreuther, Stefan, *Jun. 4, 1969, of Düsseldorf Individual *Prokura* 137. Brill, Klaus, *Feb. 14, 1953, of Berlin Individual *Prokura* 138. Devoy, Michael, *Sept. 28, 1962, of Berlin Individual *Prokura* 139. Dr. Hausner, Thomas-Peter, *Apr. 13, 1959, of Berlin Individual *Prokura* 140. Linder, Claudia, *Apr. 5, 1966, of Solingen Individual *Prokura* 141. Yeomans, Michael, *Jun. 8, 1949, of Berlin		a) Jun. 20, 2008 Waligorski



Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				Individual *Prokura* No longer a *Prokurist:* 19. Bernhardt, Wilfried		
37				142. Bier, Bernd-Peter, *July 15, 1966, of Cologne Individual *Prokura* 143. von Schmeling, Ulrike, *Feb. 28, 1954, of Bergisch Gladbach Individual *Prokura* Amendment to no. 108: due to change of name Lohkamp, Gudrun, *Nov. 9, 1957, of Wuppertal *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* No longer a *Prokurist:* 14. Dr. Dohse, Knuth No longer a *Prokurist:* 22. Dr. Papendieck, Hatto No longer a *Prokurist:* 43. Fragner, Reinhard No longer a *Prokurist:*		a) July 28, 2008 Waligorski

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
ANTARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				61. Göckel, Thomas		
38				No longer a *Prokurist:* 70. Schmitt, Thomas		a) July 31, 2008 Waligorski
39				144. Mechelhoff, Ralf, *Sept. 27, 1953, of Münster Individual *Prokura* 145. Prof. Dr. Schneider, Martin, *Nov. 23, 1951, of Berlin Individual *Prokura*		a) Aug. 8, 2008 Waligorski
40					b) The stockholders' meeting of Jan. 17, 2007, resolved that the shares held by the remaining stockholders (minority stockholders) be transferred to the principal stockholder, Bayer Schering GmbH, headquartered in Cologne (Local Court of Cologne, HRB 52162), against cash compensation.	a) Sep. 25, 2008 Schmidt
41			b) Member of the board of mgmt.: 14. Fibig, Andreas, *Feb. 23, 1962, of Berlin No longer a member of the board of mgmt.: 9. Higgins, Arthur J.			a) Oct. 6, 2008 Waligorski
42			b) Member of the board of mgmt.: 15. Dr. Bernd, Metzner, *Oct. 13, 1970, of Hernau			a) Nov. 3, 2008 Waligorski
43				146. Dr. Petry, Wolfgang, *Aug. 1, 1958, of Berlin		a) Nov. 10, 2008 Waligorski

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME TENDIO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA

10 AGO. 2010

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				Individual *Prokura* 147. Schmitt, Thomas, *May 18, 1970, of Berlin Individual *Prokura* <u>No longer a *Prokurist*:</u> <u>78. Gorski, Cornelia</u>		
44		EUR 194,001,000			a) By resolution of the stockholders' meeting of Dec. 4, 2008, the capital stock was increased by EUR 1,000 to EUR 194,001,000 for the purposes of the merger with Bayer HealthCare Aktiengesellschaft, headquartered in Leverkusen (Local Court of Cologne, HRB 49694), and § 4 (Capital stock, shares) of the articles of incorporation was amended. The capital stock increase has been effected. b) As a result of the merger, the control and profit-transfer agreement with Dritte BV GmbH (now Bayer Schering GmbH), headquartered in Leverkusen, now exists with Bayer AG, headquartered in Leverkusen (Local Court of Cologne, HRB 48248).	a) Dec. 9, 2008 Schmidt
45					a) By resolution of the stockholders' meeting of Dec. 11, 2008, § 13 of the articles of incorporation (Compensation of the Supervisory Board) was amended. b) On the basis of the merger agreement of Dec. 4, 2008 and the consenting	a) Dec. 30, 2008 Schmidt

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.: HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
					resolutions made on the same day, Bayer HealthCare Aktiengesellschaft, headquartered in Leverkusen (Local Court of Cologne, HRB 49894), was merged into the Company, having the effect of being wound up without going into liquidation, and having all of its assets and liabilities transferred to the Company.	
46	b) Business address: Müllerstraße 178, 13353 Berlin			148. Dr. Bechem, Martin, * Aug. 7, 1954, of Wuppertal Individual *Prokura* 149. Dr. Brinda, Maria Luisa, * May 28, 1956, of Leverkusen Individual *Prokura* 150. Dr. Brehm, Oliver, * Jan. 18, 1965, of Langenfeld Individual *Prokura* 151. Dr. Burkert, Frank, * Jan. 31, 1950, of Odenthal Individual *Prokura* 152. Dr. Groß, Dietmar, * Aug. 31, 1962, of Teltow Individual *Prokura* 153. Dr. Gunkel, Frank-Andreas, * Mar. 31, 1959, of Bergisch Gladbach		a) Jan. 22, 2009 Waligorski

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTUZ
NOTARIA

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				Individual *Prokura* 154. Dr. Harenberg, Horst-Eberhard, * Jan. 8, 1950, of Berlin Individual *Prokura* 155. Dr. Hörlein, Hans-Dietrich, * May 25, 1949, of Wuppertal Individual *Prokura* 156. Dr. Jacke, Jürgen, * Nov. 11, 1960, of Unna Individual *Prokura* 157. Dr. Jelich, Klaus, * Mar. 2, 1953, of Wuppertal Individual *Prokura* 158. Klotzki, Volker, * Jun. 23, 1959, of Langenfeld Individual *Prokura* 159. Dr. Köhler, Ferdinand, * Nov. 15, 1954, of Düsseldorf Individual *Prokura* 160. Dr. Kraemer, Hans-Peter, * Mar. 3, 1949, of Mettmann Individual *Prokura* 161.		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				Krokowski, Reinhard, * Mar. 21, 1967, of Cologne Individual *Prokura* 162. Dr. Kubin, Maria, * July 25, 1962, of Langenfeld Individual *Prokura* 163. Dr. Linkenheil, Dieter, * Aug. 30, 1955, of Mönchengladbach Individual *Prokura* 164. Mohr, Thomas, * July 30, 1956, of Berlin Individual *Prokura* 165. Dr. Mohrs, Klaus-Helmut, * Dec. 16, 1952, of Wuppertal Individual *Prokura* 166. Richartz, André, * Mar. 30, 1962, of Haan Individual *Prokura* 167. Dr. Schultz, Michael, * Mar. 27, 1957, of Berlin Individual *Prokura* 168. Dr. Smits, Philip,		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				* Jun. 2, 1959, of Berlin Individual *Prokura* 169. Staunton, Angela, * Jun. 27, 1959, of Berlin Individual *Prokura* 170. Talmage, Ian, * Feb. 11, 1950, of Düsseldorf Individual *Prokura* 171. Wernecke, Knut, * Dec. 13, 1958, of Leichlingen Individual *Prokura* <u>No longer a *Prokurist*:</u> <u>76. Dr. Wozniewski, Thomas</u>		
47			b) <u>Change to no. 15:</u> <u>As a result of correction</u> <u>Member of the board of mgmt.:</u> <u>Dr. Metzner, Bernd, *Oct. 13, 1970, of Hernau</u>	Change to no. 92: As a result of correction Dr. de Jonge, Maarten, *Feb. 13, 1958, of Hohen Neuendorf *Prokura* together with a member of the board of mgmt. or another *Prokurist* <u>No longer a *Prokurist*:</u> <u>79. Grohé, Ulrich</u>		a) Feb. 12, 2009 Waligorski
				172. Franzen, Reinhard, * Mar. 30, 1962, of Haan Individual *Prokura*		a) Mar. 6, 2009 Waligorski

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
				173. Dr. Raubach, Hans-Joachim, * Oct. 31, 1969, of Bonn Individual *Prokura* 174. Renner, Oliver, * Dec. 6, 1965, of Leverkusen Individual *Prokura* 175. Schmidt, Joachim, * Apr. 15, 1967, of Leverkusen Individual *Prokura*		
49					b) On the basis of the merger agreement of Mar. 17 2009 and the consenting resolutions made on the same day, DIREVO Biotech Aktiengesellschaft, headquartered in Cologne (Local Court of Cologne, HRB 35249), was merged into the Company, having the effect of being wound up without going into liquidation, and having all of its assets and liabilities transferred to the Company.	a) Mar. 31, 2009 Schmidt
					b) On the basis of the merger agreement of Mar. 17 2009 and the consenting resolutions made on the same day, BerliServe Professional Services GmbH, headquartered in Berlin (Local Court of Charlottenburg, HRB 74678), was merged into the Company, having the effect of being wound up without going into liquidation, and having all of its assets and liabilities transferred to the Company.	a) Mar. 31, 2009 Schmidt

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON SU ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTEAGA
NOTARIA

Entry No.	a) Company name b) Registered office, office, domestic business address, authorized recipient, branches c) Purpose	Capital stock or nominal capital	a) General rules regarding representation b) Management board, executive body, executive directors, general partners, managing directors, authorized representatives and special authorizations	*Prokura* (Signatory Authorization)	a) Legal form, inception, articles of association / articles of incorporation or partnership agreement b) Description of other legal relationships	a) Date of entry b) Comments
1	2	3	4	5	6	7
51				176. Blume, Helmut,* Sept. 11, 1959, of Lindlar Individual *Prokura* No longer a *Prokurist*: 161. Krokowski, Reinhard		a) Apr. 20, 2009 Waligorski
52			b) Change to no. 15: As a result of correction of the place of residence Member of the board of mgmt.: Dr. Metzner, Bernd, *Oct. 13, 1970, of Hemau	177. Marschmann, Bernd, * Sept. 19, 1968, of Düsseldorf Individual *Prokura* 178. Moritz, Matthias, * Oct. 3, 1959, of Cologne Individual *Prokura* 179. Dr. Zimmermann, Jürgen, * Dec. 13, 1954, of Odenthal Individual *Prokura*		a) Apr. 30, 2009 Waligorski

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

602 602 605

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
1	a) Schering Aktiengesellschaft b) Berlin c) Die Erforschung, die Entwicklung, die Herstellung, der Einkauf und der Verkauf von chemischen und biotechnologischen Erzeugnissen aller Art; zu diesen Erzeugnissen gehören insbesondere Arzneimittel, Arzneimittelgrundsubstanzen, Diagnostika und Impfstoffe für die Human- und Veterinärmedizin sowie Feinchemikalien, radioaktive Substanzen und Zwischenprodukte; die Erforschung, die Entwicklung, die Herstellung, der Einkauf und der Verkauf von Präparaten und Geräten für den Medizin- und Laborbedarf; und die Ausarbeitung, der Erwerb und die Verwertung von chemischen, biologischen und technischen Verfahren und Einrichtungen.	194.000.000 EUR	a) Der Vorstand besteht aus mindestens zwei Personen. Die Gesellschaft wird gesetzlich durch zwei Vorstandsmitglieder oder durch ein Vorstandsmitglied in Gemeinschaft mit einem Prokuristen vertreten. b) Vorstandsmitglied: 1. Dr. Ing. Erlen, Hubertus, Dipl.-Ingenieur, Berlin Vorstandsmitglied: 2. Prof. Dr. Stock, Günter, Arzt, Berlin Vorstandsmitglied: 3. Dr. Köstlin, Ulrich, Wirtschaftsjurist, Berlin Vorstandsmitglied: 4. Lingnau, Lutz, *09.03.1943, New York, USA Vorstandsmitglied:	1. Rademacher, Gilbert, *19.10.1956, Bergkamen Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 2. Mette, Klaus-Jürgen, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 3. Nowak, Christian, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 4. Weber, Mechthild, geb. Schulte-Pelkum, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 5. Krüger, Horst, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen	a) Aktiengesellschaft Satzung vom: 15.12.1890 mit letzter Änderung vom 16.04.2004 b) Durch Beschluss der Hauptversammlung vom 26.04.2001 ist das Grundkapital um bis zu 5.000.000 EUR bedingt erhöht. (bedingtes Kapital 2001/I) Unter Aufhebung des von der Hauptversammlung vom 27.04.1999 geschaffenen bedingten Kapitals von 11.538,462 EUR ist das Grundkapital aufgrund des Beschlusses der Hauptversammlung vom 16.04.2004 um bis zu 10.000.000 EUR bedingt erhöht. (bedingtes Kapital 2004/I) Der Vorstand ist durch Beschluss der Hauptversammlung vom 16.04.04 ermächtigt, das Grundkapital in der Zeit bis zum 15.04.2009 mit Zustimmung des Aufsichtsrates durch Ausgabe neuer Aktien gegen Bar- oder Sacheinlagen einmalig oder mehrfach zu erhöhen, jedoch insgesamt höchstens um	a) 22.06.2004 Müller b) Tag der ersten Eintragung 09.03.1965

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA
10 AGO. 2010
COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
			5. Dr. Spiekerkötter, Jörg, *15.05.1958, Klein-Machnow Vorstandsmitglied: 6. Rubin, Marc, *10.01.1955, Chapel Hill, North Carolina/USA	6. Valentien, Dietz-Cornelius, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen mit der Befugnis zur Veräußerung und Belastung von Grundstücken 7. Hendrix, Gerwin, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 8. Dr. Raack, Rainer, Kleinmachnow Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 9. Dr. Wagenknecht, Jobst, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 10. Wulf, Klaus, Berlin	einen Betrag von 97.000.000 EUR. (genehmigtes Kapital 2004/I) Folgende Gesellschaften sind bisher auf die Gesellschaft verschmolzen: CHEBAG Beteiligungs-Aktiengesellschaft, Bergkamen (Amtsgericht Kamen, HRB 0058) Germapharm Gesellschaft mit beschränkter Haftung Import-Export Spedition, Hamburg (Amtsgericht Hamburg, HRB 7142)	

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
ANDRADE QUINTERO ARTURO
NOTARIA

604
604

607

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 11. Schwitters, Jürgen, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 12. Dr. Schwarz, Rainer, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 13. Dr. Benz, Wolfgang, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 14. Dr. Dohse, Knuth, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 15. Körner, Ulrich, Berlin		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA, D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 16. Dr. Klose, Walter, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 17. Mack, Helmuth, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 18. Dr. Berkemeier, Astrid, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 19. Bernhardt, Wilfried, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 20. Amsink, Gerold, Berlin Prokura gemeinsam mit einem		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 21. Dr. Haumesser, Winfried, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 22. Dr. Papendieck, Hatto, Unna Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 23. Ünal, Kemalettin, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 24. Alburg, Frank, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 25. Draeger, Karl-Helmuth, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.: HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C.: REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Prokuristen 26. Grigoleit, Gerrit, Dortmund Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 27. Dr. McBride, Garth, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 28. Dr. Ernst, Dirk, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 29. Buchwald, Hartmut, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 30. Hoffmeister, Uwe, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

608 608

611

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				31. Rook, Hans-Michael, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 32. Unglaube, Jürgen, Glienicke Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 33. Dr. Müller, Bernd, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 34. Dr. Koch, Ulrich, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 35. Eierdanz, Angelika, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				36. Dr. Hartmann, Uwe, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 37. Wündisch, Karl, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 38. Dr. Hübl, Dieter, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 39. Steinbeck, Matthias, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 40. Dr. Narr-Lindner, Gudrun, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				41. Schröder, Jürgen, Nürnberg Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 42. Dr. Hakert, Hubertus, *03.10.1955, Glienicke Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 43. Fragner, Reinhard, *21.10.1947, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 44. Dr. Schmeier, Dieter, *28.12.1948, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 45. Prof. Wallmark, Björn, *20.03.1952, Berlin Prokura gemeinsam mit einem		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 46. Dr. Crisp-Jungklaus, Susan, *24.10.1948, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 47. Dr. Renneke, Franz-Josef, *30.08.1952, Nordkirchen Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen Rademacher, Gilbert, *19.10.1956, Bergkamen Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 48. Dr. Muráti-Laebe, Ilona, *28.08.1965, Potsdam Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 49. Krieger, Andreas, *30.08.1964,		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 50. Dr. Schwarz, Norbert, *08.11.1943, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 51. Dr. Seuß, Thomas, *17.09.1963, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 52. Dr. Förster, Jutta, *13.09.1957, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 53. Dr. Schmid, Eva, *25.11.1968, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Prokuristen 54. Winkler von Mohrenfels, Yvonne, *19.04.1966, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 55. Topf-Schleuning, Maren, *15.09.1956, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 56. Schröder, Steffen, *07.10.1965, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 57. Baron von Behr, Nicolas, *26.03.1965, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 58. Bergmann, Ulrich, *07.01.1966,		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 59. Schlosser, Harald, *18.06.1961, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 60. Dr. Scheuermann, Hans-Jörg, *15.05.1954, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 61. Göckel, Thomas, *21.03.1958, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 62. Schmidt, Sven, *27.07.1968, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Prokuristen 63. Baltzer, Markus, *26.12.1963, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 64. Dr. Noeske-Jungblut, Christiane, geb. Noeske, *26.06.1957, Potsdam Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 65. Dr. Eisenhauer, Martin, *20.08.1967, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 66. Dr. Azmatullah, Syed, *09.10.1957, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 67.		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Krüger, Gerd, *03.08.1963, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 68. Seeger, Stefan, *21.07.1946, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen		
2				Nicht mehr Prokurist: 2. Mette, Klaus-Jürgen Nicht mehr Prokurist: 34. Dr. Koch, Ulrich Nicht mehr Prokurist: 4. Weber, Mechthild, geb. Schulte-Pelkum Nicht mehr Prokurist: 45. Prof. Wallmark, Björn Nicht mehr Prokurist: 12. Dr. Schwarz, Rainer		a) 19.07.2004 Hrymon b) Bl. 68

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				War Prokurist: 69. Gaulke, Christian, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen		
3	b) Die Eintragung laufende Nummer 1 wurde von Amts wegen wie folgt ergänzend nachgetragen: Zweigniederlassung/en errichtet: unter der Firma: Schering Aktiengesellschaft Zweigniederlassung Bergkamen, Sitz Bergkamen (Amtsgericht Kamen, HRB 665)			Nicht mehr Prokurist: 18. Dr. Berkemeier, Astrid 70. Schmitt, Thomas, *22.02.1965, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 71. Dr. Herold, Jens, *11.05.1956, Münster Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen		a) 24.08.2004 Schonk b) Bl. 73 ff.
4			b) Vorstand: 7. Dr. Dorrepaal, Karin, *06.03.1961, Berlin	Nicht mehr Prokurist: 3. Nowak, Christian Nicht mehr Prokurist: 15. Körner, Ulrich		a) 30.09.2004 Beyer b) Blatt 89

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA
10 AGO. 2010

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Nicht mehr Prokurist: 62. Schmidt, Sven 72. Warmbier, Peter, *16.02.1950, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 73. Dr. Geisler, Viktor, *13.11.1961, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen		
5				Die Eintragung laufende Nummer 1, betreffend den Prokuristen Rademacher, Gilbert (Nr.1) ist wegen Doppeleintrags teilweise von Amts wegen gelöscht.		a) 08.10.2004 Hübscher b) Die Eintragung laufende Nummer 1 (Umschreibungseintrag) ist von Amts wegen wie folgt ergänzt: Dieses Blatt ist zur Fortführung auf EDV

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
AMPARO QUINTERO ARTEAGA NOTARIA
10 AGO. 2010

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
						umgeschrieben worden und dabei an die Stelle des bisherigen Registerblattes getreten.
6				74. Ranze, Heike, *30.10.1970, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen Nicht mehr Prokurist: 10. Wulf, Klaus		a) 25.11.2004 Hrymon b) Bl. 104/106
7					a) Durch Beschluss der Hauptversammlung vom 14.04.2005 ist die Satzung geändert in § 13 (Vergütung des Aufsichtsrats).	a) 20.04.2005 Wiechert b) Beschluss Bl. 8 f
8				75. Dr. Menken, Klaus, *10.01.1959, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 76.		a) 14.06.2005 Duzinski b) Bl. 55 ff. SB XIX

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				7. Hendrix, Gerwin Nicht mehr Prokurist: 54. Winkler von Mohrenfels, Yvonne		
9	b) Änderung zur Zweigniederlassung in: Bergkamen (Amtsgericht Kamen, HRB 665) betreffend: Registergericht, Registernummer nunmehr: Zweigniederlassung/en errichtet: unter der Firma: Schering Aktiengesellschaft Zweigniederlassung Bergkamen, Sitz Bergkamen (Amtsgericht Hamm, HRB 4681)					a) 08.08.2005 Reiner
10				78. Gorski, Cornelia, *02.09.1969, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen Nicht mehr Prokurist: 58. Bergmann, Ulrich		a) 17.08.2005 Reiner b) Bl. 71

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
ANPARO QUINTERO APARICIO
NOTARIA
10 AGO. 2010

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Nicht mehr Prokurist: 25. Draeger, Karl-Helmuth Nicht mehr Prokurist: 11. Schwitters, Jürgen		
11					a) Durch Beschluss der Hauptversammlung vom 14.04.2005 ist die Satzung geändert in § 14 (Einberufung) und 15 (Teilnahme an der Hauptversammlung).	a) 29.09.2005 Ehrensberger b) Beschluss Bl.9f, Band XIX
12					a) Die Eintragung laufende Nummer 11, betreffend die Eintragung der Satzungsänderungen ist von Amts wegen berichtigt und wird wie folgt berichtigt eingetragen: Durch Beschluss der Hauptversammlung vom 14.04.2005 ist die Satzung mit Wirkung vom 01.11.2005 geändert in § 14 (Einberufung) und 15 (Teilnahme an der Hauptversammlung).	a) 17.10.2005 Ehrensberger
13				79. Grohé, Ulrich, *29.10.1958, Berlin		a) 31.10.2005 Pacholke

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen		
14				Nicht mehr Prokurist: 29. Buchwald, Hartmut Nicht mehr Prokurist: 74. Ranze, Heike 80. Schumann, Arnd, *10.07.1974, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen		a) 07.12.2005 Richter b) Bl. 90
15			b) Nicht mehr Geschäftsführer: 2. Prof. Dr. Stock, Günter Nicht mehr Geschäftsführer: 4. Lingnau, Lutz Vorstand: 8. Prof. Dr. Metternich, Rainer, *17.04.1955, Berlin	81. Dr. Maier, Hans, *13.07.1955, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen Nicht mehr Prokurist: 31. Rook, Hans-Michael Nicht mehr Prokurist: 37. Wündisch, Karl		a) 02.01.2006 Boos b) Bl. 92 - 107 Sdb.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Nicht mehr Prokurist: 51. Dr. Seuß, Thomas Nicht mehr Prokurist: 50. Dr. Schwarz, Norbert Nicht mehr Prokurist: 28. Dr. Ernst, Dirk		
16			b) Die Eintragung laufende Nummer 15 betreffend die Löschung der Herren Prof. Dr. Günter Stock und Lutz Lingnau wird von Amts wegen dahingehend berichtigt, dass es heißen muss: Nicht mehr Vorstand			a) 02.01.2006 Boos b) Berichtigend eingetragen
17				82. Dr. Kilger, Ute, *10.02.1966, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen Nicht mehr Prokurist: 6. Valentien, Dietz-Cornelius Nicht mehr Prokurist: 17. Mack, Helmuth		a) 03.04.2006 Richter b) Bl. 1 SB XX

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
18					a) Durch Beschluss der Hauptversammlung vom 19.04.2006 ist die Satzung geändert in § 16 Abs. 2 (Vorsitz in der Hauptversammlung).	a) 26.04.2006 Dr. Lehmann b) Satzung Bd. XX, Bl. 15 ff. Beschluss Bd XX. Bl. 11 ff.
19				83. Gardyan-Eisenlohr, Eva, *22.05.1964, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen <u>Nicht mehr Prokurist:</u> <u>9. Dr. Wagenknecht, Jobst</u>		a) 09.06.2006 Hagen b) Bl. 23 - 25 SB XX
20					a) Durch Beschluss der Hauptversammlung vom 13.09.2006 ist die Satzung geändert in den §§ 10 (Konstituierende Sitzung) und 11 (Geschäftsordnung, Beschlussfassung). b) Es besteht ein Beherrschungs- und Gewinnabführungsvertrag mit der Dritte BV GmbH mit Sitz in Leverkusen (Amtsgericht Köln, HRB 52162)	a) 27.10.2006 Dr. Schulte b) Beschluss Bl. 26 ff. SB XX Unternehmensvertrag Bl .27 ff. SB XX Zustimmungsbeschlüsse Bl. 26 ff., 28 SB XX

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. DIGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTEAGA
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
					als herrschendem Unternehmen, dessen die Gewinnabführung betreffender Teil mit Wirkung zum 01.01.2007 in Kraft tritt, dem die Hauptversammlung durch Beschluss vom 13.09.2006 zugestimmt hat.	
21				84. Prof. Dr. Busch, Andreas, *26.08.1963, Kelkheim Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen		a) 09.11.2006 Richter
22	a) Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft		b) Nicht mehr Vorstand: 7. Dr. Dorrepaal, Karin Nicht mehr Vorstand: 1. Dr. Ing. Erlen, Hubertus Nicht mehr Vorstand: 8. Prof. Dr. Metternich, Rainer Nicht mehr Vorstand: 5. Dr. Spiekerkötter, Jörg Vorstand: 9. Higgins, Arthur J., *06.03.1956, Düsseldorf Vorstand: 10.	85. Schmidt, Sven, *27.07.1968, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen Nicht mehr Prokurist: 20. Amsink, Gerold Nicht mehr Prokurist: 41. Schröder, Jürgen Nicht mehr Prokurist: 27. Dr. McBride, Garth	a) Durch Beschluss der Hauptversammlung vom 13.09.2006 ist die Satzung geändert in § 1 Absatz 1 (Firma). Die Änderung wird am 29.12.2006 wirksam. Ferner ist geändert § 13 (Vergütung des Aufsichtsrates). Diese Änderung wird am 02.01.2007 wirksam.	a) 20.12.2006 Wohlfeil b) Beschluss Bl. 86 ff

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA
10 AGO. 2010

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
			Baumann, Werner, *06.10.1962, Krefeld Vorstand: 11. Dr. Riemann, Gunnar, *26.10.1958, Leverkusen	Nicht mehr Prokurist: 32. Unglaube, Jürgen		
23	b) Der Zweigniederlassungsvermerk wird gemäß § 13 HGB neu gefasst: nunmehr: Schering Aktiengesellschaft Zweigniederlassung Bergkamen 59192 Bergkamen					a) 10.01.2007 Schulze
24	b) Änderung zu Nr. 1: Schering Aktiengesellschaft Zweigniederlassung Bergkamen 59192 Bergkamen nunmehr: Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft Zweigniederlassung Bergkamen 59192 Bergkamen			86. Dr. Kreuzburg, Christa, *28.12.1959, Duisburg Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen		a) 17.01.2007 Waligorski
25				Nicht mehr Prokurist: 1. Rademacher, Gilbert Nicht mehr Prokurist: 33. Dr. Müller, Bernd		a) 05.03.2007 Waligorski

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Nicht mehr Prokurist: 68. Seeger, Stefan Nicht mehr Prokurist: 73. Dr. Geisler, Viktor Nicht mehr Prokurist: 75. Dr. Menken, Klaus Nicht mehr Prokurist: 82. Dr. Kilger, Ute 87. Dr. Angerbauer, Rolf, *20.06.1951, Wuppertal Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 88. Behrens, Jens, *22.03.1964, Niederkassel Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 89. Bergmann, Ulrich, *07.01.1966, Berlin		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 90. Dr. Brocks, Dietrich, *04.06.1950, Bergisch Gladbach Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 91. Dr. Bühner, Klaus, *03.04.1954, Wuppertal Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 92. Dr. de Jonge, Maarten, *01.07.1977, Weeze Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 93. Decker-Conradi, Jörg, *17.01.1965, Hennef Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA

629624

637

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				94. Dr. Fischer, Horst, *17.07.1954, Köln Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 95. Dr. Flessner, Timo, *26.11.1970, Wuppertal Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 96. Font, Jean-Christophe, *11.05.1964, Colmar/Frankreich Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 97. Dr. Freund, Wolf-Dietrich, *19.12.1960, Leichlingen Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 98. Dr. Frie, Monika, *06.03.1956, Odenthal		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 99. Guenther, Andreas, *03.02.1961, Sankt Augustin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 100. Günter, Monika, *25.07.1947, Wolfen Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 101. Dr. Hagen, Gustav, *05.01.1963, Leverkusen Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 102. Härtel, Frank, *01.09.1964, Leverkusen Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA. BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

10 AGO. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				103. Heckler, Robert, *22.11.1967, Bonn Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 104. Dr. Heiden, Paul-Gerhard, *24.03.1958, Leichlingen Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 105. Dr. Höhl, Hans-Walter, *19.08.1954, Burscheid Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 106. Dr. Kanhai, Wolfgang, *30.04.1962, Wuppertal Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 107. Klusik, Hartmut, *30.07.1956, Leverkusen		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 108. Lohkamp-Heikaus, Gudrun, *09.11.1957, Wuppertal Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 109. Dr. Michaelis, Johannes, *13.10.1959, Leverkusen Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 110. Milon, Jean-Philippe, *15.09.1960, Wuppertal Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 111. Dr. Möller, Jörg, *10.11.1964, Meltmann Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				112. Dr. Neipp, Joachim, *09.07.1949, Langenfeld Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 113. Dr. Pickel, Markus, *28.04.1962, Leichlingen Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 114. Dr. Rall, Klaus, *24.06.1960, Leverkusen Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 115. Salge, Andreas, *17.07.1958, Leverkusen Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 116. Schmidt, Jens, *24.03.1969, Wuppertal		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 117. Dr. Schneider, Stephan, *26.03.1959, Wuppertal Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 118. Dr. Schöneseiffen, Josef, *24.09.1953, Wuppertal Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 119. Dr. Streicher-Saled, Ursula, *22.05.1957, Düsseldorf Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 120. Dr. von Keutz, Eckardt, *07.01.1956, Wuppertal Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				121. Dr. Wild, Hanno, *23.06.1957, Wuppertal Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 122. Dr. Zimmermann, Jürgen, *13.12.1954, Odenthal Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen		
26				Änderung zu Nr. 94: von Amts wegen (Schreibfehlerberichtigung): Dr. Fischer, Horst, *10.07.1954, Köln Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen Änderung zu Nr. 119: von Amts wegen (Schreibfehlerberichtigung): Dr. Streicher-Saied, Ursula, *22.05.1957, Düsseldorf		a) 13.03.2007 Waligorski

COPIA NOTARIAL SERA DEL ORIGINAL QUE BUSQUIA
D.C.; HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VIST
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen		
27			b) Vorstand: 12. Dr. Malik, Kemal, *29.09.1962, Berlin Nicht mehr Vorstandsmitglied: 6. Rubin, Marc			a) 19.03.2007 Waligorski
28			b) Vorstand: 13. Prof. Dr. Busch, Andreas, *26.08.1963, Wuppertal			a) 27.04.2007 Waligorski
29				123. Dr. Atzor, Michael, *31.05.1956, Leverkusen Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 124. Berrang, Thomas, *29.04.1950, Leichlingen Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen		a) 08.06.2007 Waligorski

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				125. Dr. Bey, Alexander, *02.04.1962, Köln Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 126. Dr. Brill, Gisela, *18.11.1951, Düsseldorf Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 127. Dr. Große-Bley, Michael, *04.05.1958, Leverkusen Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 128. Dr. Klotz, Rainer, *30.09.1953, Niederkassel Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 129. Dr. Königer, Ursula, *05.04.1969, Berlin		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

638 639 641

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 130. Meixner, Frank, *18.02.1966, Düsseldorf Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 131. Dr. Pintsch, Tanja, *03.06.1973, Berlin Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 132. Reinkober, Ingrid, *15.03.1960, Leverkusen Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen 133. Dr. Thomaier, Jörg, *23.11.1966, Bergisch Gladbach Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Nicht mehr Prokurist: 23. Ünal, Kemalettin Nicht mehr Prokurist: 52. Dr. Förster, Jutta Nicht mehr Prokurist: 59. Schlosser, Harald Nicht mehr Prokurist: 80. Schumann, Arnd		
30					b) Auf Grund des Verschmelzungsvertrages vom 20.08.2007 und des Zustimmungsbeschlusses der übertragenden Gesellschaft vom selben Tage ist die IDF Institut für Diagnostikforschung GmbH mit Sitz in Berlin (Amtsgericht Charlottenburg, HRB 24843) durch Übertragung ihres Vermögens unter Auflösung ohne Abwicklung als Ganzes auf die Gesellschaft verschmolzen.	a) 30.08.2007 Schmidt
31				Nicht mehr Prokurist: 84. Prof. Dr. Busch, Andreas		a) 10.10.2007 Waligorski
32				Nicht mehr Prokurist:		a)

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				114. Dr. Ball, Klaus Nicht mehr Prokurist: 122. Dr. Zimmermann, Jürgen		14.11.2007 Waligorski
33				134. Drescher, Günter, *22.08.1961, Nordwalde Einzelprokura		a) 04.12.2007 Waligorski
34				135. Schalk, Christian, *23.05.1966, Leverkusen Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen Nicht mehr Prokurist: 8. Dr. Raack, Rainer Nicht mehr Prokurist: 35. Eierdanz, Angelika		a) 30.01.2008 Waligorski
35					b) Auf Grund des Verschmelzungsvertrages vom 04.06.2008 und des Zustimmungsbeschlusses der übertragenden Gesellschaft vom selben Tage ist die Schering-Forschungsgesellschaft mbH mit	a) 10.06.2008 Schmidt

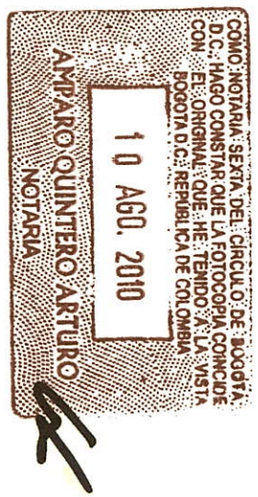
COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
					Sitz in Berlin (AG Charlottenburg, HRB 39650) durch Übertragung ihres Vermögens unter Auflösung ohne Abwicklung als Ganzes auf die Gesellschaft verschmolzen.	
36				136. Dr. Beyreuther, Stefan, *04.06.1969, Düsseldorf Einzelprokura 137. Brill, Klaus, *14.02.1953, Berlin Einzelprokura 138. Devoy, Michael, *28.09.1962, Berlin Einzelprokura 139. Dr. Hausner, Thomas-Peter, *13.04.1959, Berlin Einzelprokura 140. Linder, Claudia, *05.04.1966, Solingen Einzelprokura		a) 20.06.2008 Waligorski

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

642

645

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				141. Yeomans, Michael, *08.06.1949, Berlin Einzelprokura Nicht mehr Prokurist: 19. Bernhardt, Wilfried		
37				142. Bier, Bernd-Peter, *15.07.1966, Köln Einzelprokura 143. von Schmeling, Ulrike, *28.02.1954, Bergisch Gladbach Einzelprokura Änderung zu Nr. 108: infolge Namensänderung Lohkamp, Gudrun, *09.11.1957, Wuppertal Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen Nicht mehr Prokurist:		a) 28.07.2008 Waligorski

643 643 646

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				14. Dr. Dohse, Knuth Nicht mehr Prokurist: 22. Dr. Papendieck, Hatto Nicht mehr Prokurist: 43. Fragner, Reinhard Nicht mehr Prokurist: 61. Göckel, Thomas		
38				Nicht mehr Prokurist: 70. Schmitt, Thomas		a) 31.07.2008 Waligorski
39				144. Mechelhoff, Ralf, *27.09.1953, Münster Einzelprokura 145. Prof. Dr. Schneider, Martin, *23.11.1951, Berlin Einzelprokura		a) 08.08.2008 Waligorski
40					b) Die Hauptversammlung vom 17.01.2007 hat die Übertragung der Aktien der übrigen Aktionäre (Minderheitsaktionäre) auf den Hauptaktionär, die	a) 25.09.2008 Schmidt

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. DOY FE QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
					Bayer Schering GmbH mit Sitz in Leverkusen (AG Köln, HRB 52162) gegen Barabfindung beschlossen.	
41			b) Vorstand: 14. Fibig, Andreas, *23.02.1962, Berlin Nicht mehr Vorstand: 9. Higgins, Arthur J.			a) 06.10.2008 Waligorski
42			b) Vorstand: 15. Dr. Bernd, Metzner, *13.10.1970, Hernau			a) 03.11.2008 Waligorski
43				146. Dr. Petry, Wolfgang, *01.08.1958, Berlin Einzelprokura 147. Schmitt, Thomas, *18.05.1970, Berlin Einzelprokura Nicht mehr Prokurist: 78. Gorski, Cornelia		a) 10.11.2008 Waligorski

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA
10 AGO. 2010

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
44		194.001.000 EUR			a) Durch Beschluss der Hauptversammlung vom 04.12.2008 ist das Grundkapital zum Zwecke der Verschmelzung mit der Bayer HealthCare Aktiengesellschaft mit Sitz in Leverkusen (AG Köln, HRB 49694) um 1.000 EUR auf 194.001.000 EUR erhöht und die Satzung geändert in § 4 (Grundkapital, Aktien). Die Kapitalerhöhung ist durchgeführt. b) Der Beherrschungs- und Gewinnabführungsvertrag mit der Dritte BV GmbH (nunmehr: Bayer Schering GmbH) mit Sitz in Leverkusen besteht infolge Verschmelzung nunmehr mit der Bayer AG mit Sitz in Leverkusen (AG Köln, HRB 48248).	a) 09.12.2008 Schmidt
45	COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA 10 AGO. 2010 AMPARO QUINTERO ARTURO NOTARIA				a) Durch Beschluss der Hauptversammlung vom 11.12.2008 ist die Satzung geändert in § 13 (Vergütung des Aufsichtsrates). b) Auf Grund des Verschmelzungsvertrages vom 04.12.2008 und der Zustimmungsbeschlüsse vom selben Tage ist die Bayer He-	a) 30.12.2008 Schmidt

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
					althCare Aktiengesellschaft mit Sitz in Leverkusen (AG Köln, HRB 49894) durch Übertragung ihres Vermögens unter Auflösung ohne Abwicklung als Ganzes auf die Gesellschaft verschmolzen.	
46	b) Geschäftsanschrift: Müllerstraße 178, 13353 Berlin COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA AMPARO QUINTERO ARTIKO NOTARIA 10 AGO. 2010			148. Dr. Bechem, Martin, *07.08.1954, Wuppertal Einzelprokura 149. Dr. Binda, Maria Luisa, *28.05.1956, Leverkusen Einzelprokura 150. Dr. Brehm, Oliver, *18.01.1965, Langenfeld Einzelprokura 151. Dr. Burkert, Frank, *31.01.1950, Odenthal Einzelprokura 152. Dr. Groß, Dietmar, *31.08.1962, Teltow		a) 22.01.2009 Waligorski

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Einzelprokura 153. Dr. Gunkel, Frank-Andreas, *31.03.1959, Bergisch Gladbach Einzelprokura 154. Dr. Harenberg, Horst-Eberhard, *08.01.1950, Berlin Einzelprokura 155. Dr. Hörlein, Hans-Dietrich, *25.05.1949, Wuppertal Einzelprokura 156. Dr. Jacke, Jürgen, *11.11.1960, Unna Einzelprokura 157. Dr. Jelich, Klaus, *02.03.1953, Wuppertal Einzelprokura 158. Klotzki, Volker, *23.06.1959, Langenfeld		

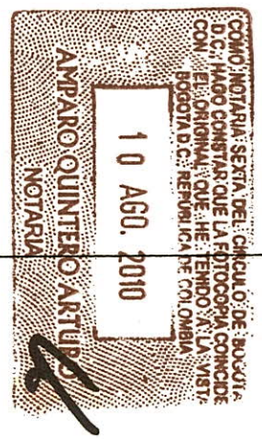
COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Einzelprokura 159. Dr. Köhler, Ferdinand, *15.11.1954, Düsseldorf Einzelprokura 160. Dr. Kraemer, Hans-Peter, *03.03.1949, Mettmann Einzelprokura 161. Krokowski, Reinhard, *21.03.1967, Köln Einzelprokura 162. Dr. Kubin, Maria, *25.07.1962, Langenfeld Einzelprokura 163. Dr. Linkenheil, Dieter, *30.08.1955, Mönchengladbach Einzelprokura 164. Mohr, Thomas, *30.07.1956, Berlin		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA. BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Einzelprokura 165. Dr. Mohrs, Klaus-Helmut, *16.12.1952, Wuppertal Einzelprokura 166. Richartz, André, *30.03.1962, Haan Einzelprokura 167. Dr. Schultz, Michael, *27.03.1957, Berlin Einzelprokura 168. Dr. Smits, Philip, *02.06.1959, Berlin Einzelprokura 169. Staunton, Angela, *27.06.1959, Berlin Einzelprokura 170. Talmage, Ian, *11.02.1950, Düsseldorf		

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Einzelprokura 171. Wernecke, Knut, *13.12.1958, Leichlingen Einzelprokura Nicht mehr Prokurist: 76. Dr. Wozniewski, Thomas		
47			b) Änderung zu Nr. 15: infolge Berichtigung Vorstand: Dr. Metzner, Bernd, *13.10.1970, Hernau	Änderung zu Nr. 92: infolge Berichtigung Dr. de Jonge, Maarten, *13.02.1958, Hohen Neuendorf Prokura gemeinsam mit einem Vorstand oder einem weiteren Prokuristen Nicht mehr Prokurist: 79. Grohé, Ulrich		a) 12.02.2009 Waligorski
48				172. Franzen, Reinhard, *30.03.1962, Haan Einzelprokura 173. Dr. Raubach, Hans-Joachim, *31.10.1969, Bonn		a) 06.03.2009 Waligorski

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
				Einzelprokura 174. Renner, Oliver, *06.12.1965, Leverkusen Einzelprokura 175. Schmidt, Joachim, *15.04.1967, Leverkusen Einzelprokura		
49					b) Auf Grund des Verschmelzungsvertrages vom 17.03.2009 und der Zustimmungsbeschlüsse vom selben Tage ist die DIREVO Biotech Aktiengesellschaft mit Sitz in Köln (AG Köln, HRB 35249) durch Übertragung ihres Vermögens unter Auflösung ohne Abwicklung als Ganzes auf die Gesellschaft verschmolzen.	a) 31.03.2009 Schmidt
50					b) Auf Grund des Verschmelzungsvertrages vom 17.03.2009 und der Zustimmungsbeschlüsse vom selben Tage ist die BerliServe Professional Services GmbH mit Sitz in Berlin (AG Charlottenburg, HRB 74678) durch Übertragung ihres Vermögens unter	a) 31.03.2009 Schmidt

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, inländische Geschäftsanschrift, empfangsberechtigte Person, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
					Auflösung ohne Abwicklung als Ganzes auf die Gesellschaft verschmolzen.	
51				176. Blume, Helmut, *11.09.1959, Lindlar Einzelprokura Nicht mehr Prokurist. 161. Krokowski, Reinhard		a) 20.04.2009 Waligorski
52			b) Änderung zu Nr. 15: infolge Berichtigung des Wohnortes Vorstand: Dr. Metzner, Bernd, *13.10.1970, Hemau	177. Marschmann, Bernd, *19.09.1968, Düsseldorf Einzelprokura 178. Moritz, Matthias, *03.10.1959, Köln Einzelprokura 179. Dr. Zimmermann, Jürgen, *13.12.1954, Odenthal Einzelprokura		a) 30.04.2009 Waligorski

CONSULADO DE COLOMBIA
CONSULADO SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
DOY FE: QUE LA PRESENTE FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

656 653 653

Pursuant to an inspection on May 15, 2009 of the Electronic Commercial Register kept by the Local Court of Charlottenburg HRB 283 B, I hereby certify that the foregoing register extract is consistent with the content of the Commercial Register.

Leverkusen, May 15, 2009

(Dr. Janke)
Notary

Der Präsident des Landgerichts Köln
15

Die Echtheit der vorstehenden Unterschrift
des Notars Dr. Dieter Janke in Leverkusen
sowie die Echtheit des beigedrückten Dienstsiegels
werden hiermit bestätigt. Zugleich wird bescheinigt,
dass der Notar zur Vornahme der
Amtshandlung befugt war.

Köln, den 10.09.2009
Der Präsident des Landgerichts
in Vertretung

Winhold
Richterin am Landgericht

Präsident des Landgerichts Köln
15

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

108

Der Präsident des Landgerichts Köln

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

   Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von **Dr. Dieter Janke**

3. in seiner Eigenschaft als **Notar**

4. Sie ist versehen mit dem Siegel des
   Notars Dr. Dieter Janke in Leverkusen

Bestätigt

5. in Köln 6. am 22.09.2009

7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln

8. unter Nr. 4720/09

9. Stempel 10. Unterschrift

Schmitz-Justen

Der Präsident des Landgerichts Köln

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

10 AGO. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

657
654
654

UR.-No. 1048 /2009

I hereby certify that the foregoing document (page 1) was signed in my presence by

1. Mrs. Ulrike von Schmeling, Bergisch Gladbach,
2. Mrs. Claudia Linder, Solingen.

The signatories are personally known to me.

Upon my inspection of the Commercial Register -Amtsgericht Charlottenburg HR B 283 B- on May 15, 2009 I further attest that the said persons in their capacity as "Prokuristen" are authorized to represent Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft which has its registered place of business in Berlin.

Leverkusen, this May 19, 2009

(Dr. Janke)
Notary

Kostenberechnung

Geschäftswert:		€	5.000,00
Gebühr §§ 141, 32,	45 I	€	10,50
	§ 58 I	€	10,50
	§ 150 I	€	13,00
Umsatzsteuer	19 %	€	6,46
			40,46

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

109

Die Echtheit der vorstehenden Unterschrift
des Notars Dr. Dieter Janke in Leverkusen
sowie die Echtheit des beigedrückten Dienstsiegels
werden hiermit bestätigt. Zugleich wird bescheinigt,
dass der Notar zur Vornahme der
Amtshandlung befugt war.

Köln, den 10.09.2009
Der Präsident des Landgerichts
in Vertretung

Winbold
Richterin am Landgericht

Der Präsident des Landgerichts Köln 15

Der Präsident des Landgerichts Köln 15

Der Präsident des Landgerichts Köln 15

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

   Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von **Dr. Dieter Janke**

3. in seiner Eigenschaft als **Notar**

4. Sie ist versehen mit dem Siegel des
   Notars Dr. Dieter Janke in Leverkusen

Bestätigt

5. in Köln
6. am 22.09.2009
7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln
8. unter Nr. 4721/09
9. Stempel
10. Unterschrift

Schmitz-Justen

Der Präsident des Landgerichts Köln 15

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

658
65
65

La presente traducción oficial **No. 0046/10** *fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.*

A continuación se traducen a) dos autenticaciones notariales con sus correspondientes apostillas en alemán, b) un Cálculo de Gastos notariales en alemán en una Certificación Notarial No. 1048/2009 en idioma inglés, que acompañan a un Registro Mercantil de la ***Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft.***

Der Präsident des Landgerichts Köln
15

Por el presente se certifica la autenticidad de la firma que antecede **del Notario Dr. Dieter Janke en Leverkusen**, así como la autenticidad del sello oficial impreso al pie de la misma. Al mismo tiempo se certifica que el notario estaba autorizado a ejercer dicho acto oficial.

Colonia, 10.09.2009
El Presidente del Tribunal Regional
En representación

Wirbalat
Jueza del Tribunal Regional

Der Präsident des Landgerichts Köln
15

SELLO : EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE COLONIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

659
656
656

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania
   Este documento público
2. está firmado por el **Dr. Dieter Janke**
3. en su calidad de **Notario**
4. lleva el sello del
   Notario Dr. Dieter Janke en Leverkusen

Certificado

5. en Colonia 6. el 22 de septiembre de 2009
7. por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Colonia
8. bajo el No. 4720/09
9. Sello/timbre 10. Firma

Schmitz-Justen

SELLO : EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE COLONIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 ABR 28 A 9:25

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL CONTENIDO

016331

Hernando Toro

BOGOTA D.C. EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COPIA AUTENTICA EXTRAIDA DE LA QUE REPOSA EN ESTE DESPACHO DE MI CARGO COMPUESTA DE UNA (1) FOJA QUE HE COTEJADO CON EL ORIGINAL AL CUAL ME REMITO EN CASO DE DUDA. SE EXPIDE EN BOGOTA D.C. A LA VISTA

10 AGO. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

660

~~658~~
659

CÁLCULO DE GASTOS NOTARIALES

Valor de la transacción	€	5.000,00
Tasa §§ 141, 32, 45 I	€	10,50
§ 58 I	€	10,50
§ 150 I	€	13,00
IVA 19%	€	6,46
		40,46

(Dr. Janke)
Notario

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

661
658
668

Por el presente se certifica la autenticidad de la firma que antecede **del Notario Dr. Dieter Janke en Leverkusen**, así como la autenticidad del sello oficial impreso al pie de la misma. Al mismo tiempo se certifica que el notario estaba autorizado a ejercer dicho acto oficial.

Colonia, 10.09.2009
El Presidente del Tribunal Regional
En representación

Wirbals
Jueza del Tribunal Regional

Der Präsident des Landgerichts Köln

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania
   Este documento público
2. está firmado por el **Dr. Dieter Janke**
3. en su calidad de **Notario**
4. lleva el sello del
   Notario Dr. Dieter Janke en Leverkusen

Certificado

5. en Colonia
6. el 22 de septiembre de 2009
7. por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Colonia
8. bajo el No. 4721/09
9. Sello/timbre
10. Firma

Schmitz-Justen

Der Präsident des Landgerichts Köln

SELLO : EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE COLONIA

Bogotá, D.C., 19 de abril de 2010

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTUR
NOTARIA

HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 ABR 21 A 9:26

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

016332

COTEJADO CON EL ORIGINAL QUE SE ME PRESENTÓ

10 AGO. 2010

AMPARO QUINTERO APERO

NOTARIA 69

13

662

659

659

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 269/2010.-

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES, LLEVA SELLO FIRMA DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGÚN RESOLUCION No. 3618 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA EL 6 DE SEPT. DE 1972

BAYER HEALTHCARE

BAYER SCHERING PHARMA

CONFIRMACION

Nosotros, BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, Berlín, República Federal de Alemania, por medio del presente confirmamos que el documento adjunto pretende ser una traducción verdadera y precisa del documento oficial del extracto que se conserva en la Corte Local de Charlottenburg, el cual demuestra la situación actual de la Sección B 283 B del Registro Comercial Electrónico de Charlottenburg, copia certificada del cual se adjunta al presente.

La versión traducida del extracto es una traducción por conveniencia. Solamente la versión en alemán compromete legalmente.

Berlin, mayo 19, 2009

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

FIRMADO: ILEGIBLE.

FIRMADO: ILEGIBLE

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618 SEPT 6 1972 MINISTERIO JUSTICIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

10 AGO. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 269/2010.-

TRADUCCION
Impresión Oficial del Registro Comercial B
Consulta 15/05/2009, 2:38 p.m.

Ingreso No.	a) Nombre de la Compañía b) Oficina registrada, oficina comercial local, dirección, recipiendario autorizado, sucursales c) Objeto	Capital accionario o capital nominal	a) Normas generales relativas a la representación b) Junta Directiva, organismo ejecutivo, directores ejecutivos, socios generales, directores gerentes, representantes autorizados y autorizaciones especiales	Autorización de quien firma	a) Forma legal, incepción, artículos de asociación, artículos de constitución o acuerdo de sociedades b) Descripción de otras relaciones legales	a) Fecha de Ingreso b) Comentarios
1	2	3	4	5	6	
				9. Dr. Wagenknecht, Jobst		
20					a) Mediante resolución del 13 de septiembre de 2006, §10 (Reunión Constitutiva) y § 11 (Normas de Procedimiento para el Voto) fueron modificadas b) Un acuerdo de control y transferencia de utilidades existe con Dritte BV GmbH cuya oficina registrada está en Leverkusen (Corte Local de Colonia HRB 52162), como compañía de control una parte relativa a la transferencia de utilidades entrará en efecto el 1°de Enero de 2007 a lo cual la reunión de accionistas consintió mediante resolución del 13 de septiembre de 2006.	a) 27 de Octubre de 2006 Dr.. Schulte b) Resolución folios 26 ff., Volumen Especial XX acuerdo de transferencia de la Compañía folios 27 ff, Volumen especial xx, resoluciones de Consentimiento folios 26 ff, 28 Volumen especial XX
21				84. Profesor. Dr. Busch, Andreas *26 de Agosto de 1963 de Kelkheim Apoderado conjuntamente con un miembro de la Junta de dirección u otro apoderado.		a) 9 de Noviembre de 2006 b) Richter

COMO NOTARIA SESENTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTEAGA
NOTARIA

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 269/2010.-

22	a) Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft		b) Ya no es miembro de la Junta Directiva. 7. Dr. Dorrepaal, Karin Ya no es miembro de la Junta Directiva. 1. Dr. Ing. Erlen, Hubertus Ya no es miembro de la Junta Directiva. 8. Profesor Dr. Metternich, Rainer Dorrepaal, Karin Ya no es miembro de la Junta Directiva. 5. Dr. Spiekerkötter, Jörg Miembro de la Junta Directiva 9. Higgins, Arthur., * Marzo 6 de 1956	85. Schmidt, Sven * Julio 7 de 1968 de Berlin Apoderado conjuntamente con un miembro de la junta directiva u otro apoderado, Ya no es apoderado 20. Amsink, Gerold Ya no es apoderado 41. Schröder, Jürgen	a) Mediante resolución de la reunión de accionistas del 13 de septiembre de 2006, §1(1) (nombre de la compañia) de los artículos de constitución fue modificada. La modificación entrará en efecto a partir del 29 de Diciembre de 2006 sección 13 (Compensación de la Junta Supervisora) también fue modificada. Esta modificación entrará en efecto a partir del 2 de Enero de 2007.	a) 20 de Diciembre de 2006 Wohlfeil b) Resolución folios 86 ff
				Apoderado Individual 147. Schmitt, Thomas, *Mayo 18, 1970, de Berlin Poder Individual Ya no es apoderado 78.Gorski, Cornelia		
44		EUR 194.001.000			a) Mediante Resolución de la reunión de accionistas del 4 de Diciembre de 2008 el capital accionario fue aumentado de Euros 1.000 a Euros 194.001.000 debido a la fusión con Bayer HealthCare Aktiengesell schaft, cuya sede está en Leverkusen (Corte Local de Cologne HRB 49694) y § 4 (capital accionario, acciones) de los artículos de constitución fue	a) Diciembre 9, 2008 Schmidt

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTEAGA
NOTARIA

HELENA CORREA MONTOYA
REG. No 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 269/2010.-

					enmendado. El aumento de capital accionario se ha efectuado. b) Como resultado de la fusión el control y el acuerdo de transferencia de utilidades con Dritte BV GmbH (ahora Bayer Schering GmbH) cuya sede está en Leverkusen, existe actualmente con Bayer AG, cuya sede esta en Leverkusen (Corte Local de Cologne, HRB 48248).	
45					a) Mediante resolución de la reunión de accionistas del 11 de Diciembre, 2008, §13 de los artículos de constitución (Compensación de la Junta supervisora) fue modificada. b) sobre la base del acuerdo de fusión del 4 de Diciembre de 2008 y las resoluciones de consentimiento del mismo dia, Bayer HealthCare Aktiengesellschaft, cuyo domicilio está en Leverskusen (Corte Local de Cologne, HRB 49894), se fusionó en la Compañia lo cual tuvo el efecto de fusionarse sin entrar en liquidación y teniendo todos los activos y pasivos transferidos a la Compañia.	a) Diciembre 30, 2008 Schmiidt
46	b) Direccion oficinas MüllerstraBe 178, 13353 Berlin				148. Dr. Bechem, Martin *Agosto 7, 1954, de Wuppertal 149. Dr. Brinda Maria Luisa, *Mayo 28,1956 de Leverkusen Poder individual	

COPIA NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA

663
663
666

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 269/2010.-

					150. Dr. Brehm, Oliver *Enero 18,1965, de Langenfeld Poder individual 151. Dr. Burkert, Frank *Enero 31,1950 de Odenthal Poder Individual 152. Dr. GroB Dietmar *Agosto 31, 1962 de Teltow Poder Individual 153. Dr.Gunkel, Frnak-Andreas *Mar 31, 1959 de Bergisch Gladbach	

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

667
664
~~664~~

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 269/2010.-

De conformidad con la inspección que se llevó a cabo el 15 de Mayo de 2009 del Registro Comercial electrónico que se conserva en la Corte Local de Charlottenburg HRB 283 B, por medio del presente certifico que el extracto del registro que precede es consistente con el contenido del Registro Comercial.

Leverkusen, 15 de Mayo de 2009

FIRMADO: DR. JANKE, NOTARIO. HAY SELLO DEL NOTARIO.

SIGUE AUTENTICACION DE LA FIRMA DEL DR. DIETER JANKE NOTARIO EN LEVERKUSEN, EFECTUADA EN COLONIA EL 9 DE OCTUBRE DE 2009 POR ELPRESIDENTE DEL TERRITORIO.

FIRMADO: ILEGIBLE. PRESIDENTE DEL TERRITORIO. HAY SELLO DEL PRESIDENTE DEL TERRITORIO DE COLONIA

SIGUE LA APOSTILLA NO.4720/09 DEL 22 DE SEPTIEMBRE DE 2009

FIRMADO: SCHMITZ-JUSTEN. HAY SELLO DEL PRESIDENTE DEL TERRITORIO DE COLONIA.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

6

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTEAGA
NOTARIA

666
665
665
668

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 269/2010.-

UR.NO. 1048/2009

Por medio del presente certifico que el anterior documento fue firmado en mi presencia por :

1. Señora Ulrike von Schmeling, Bergisch Gladbach
2. Señora Claudia Linder, solingen

Certifico que conozco personalmente a las personas firmantes.

Después de la inspección al Registro Comercial –Amtsgericht Charlotenburg HR B 283 B- del 15 de Mayo de 2009, puedo certificar que las personas mencionadas en su capacidad de apoderadas están autorizadas para representar a Bayer Schiring Phama Aktiengesellschaft cuyo lugar de registro comercial está en Berlin.

Leverkusen, este día 19 de Mayo de 2009

FIRMADO: DR.JANKE, NOTARIO. HAY SELLO DEL NOTARIO

SIGUE AUTENTICACION DE LA FIRMA DEL DR. DIETER JANKE NOTARIO EN LEVERKUSEN, EFECTUADA EN COLONIA EL 9 DE OCTUBRE DE 2009 POR EL PRESIDENTE DEL TERRITORIO.

FIRMADO: ILEGIBLE. PRESIDENTE DEL TERRITORIO. HAY SELLO DEL PRESIDENTE DEL TERRITORIO DE COLONIA

SIGUE LA APOSTILLA NO.4721/09 DEL 22 DE SEPTIEMBRE DE 2009

FIRMADO: SCHMITZ-JUSTEN. HAY SELLO DEL PRESIDENTE DEL TERRITORIO DE COLONIA.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

7

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

669 ~~666~~

669

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 65,143
FECHA : AGOSTO 9 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 00-097415- -00018-0004
Fecha: 2010-08-18 16:34:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 4 CMBIONOMBRE
Act. 411 PRESENTACION Folios: 121

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132667006	09/08/2010	59,216,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACI	280,000.00
		TOTAL : $	280,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

COLO: 15846-806-001-3

670

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 34998

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO 28624

Rad. Nº 00-97415

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia con el número 00097415 del día 22 de diciembre del 2000, se solicitó conceder patente para la invención contenida en el expediente de la referencia.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado observaciones.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 501 a 506 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante, mediante escrito radicado bajo el número 00-097415-00009-0000 del 15 de noviembre del 2006, atendió oportunamente el requerimiento formulado dentro del período de prorroga concedido, presentando nuevos folios 519 a 524, con el texto de las reivindicaciones que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. El capítulo en mención se acepta, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de La Comunidad Andina se otorgarán patentes *"...para las invenciones sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".*

SEXTO: Que en el presente caso cumplen los requisitos indicados en el numeral anterior las reivindicaciones 1 a 4 contenidas en los folios 519 a 524, razón por la cual este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas el privilegio solicitado.

SEPTIMO: Que de acuerdo con el objeto concedido es necesario modificar el título de la invención, el cual quedará de la siguiente manera: "DERIVADOS DE HETEROCICLIL-FENIL-OXAZOLIDIN-TIOFENCARBOXAMIDA, SU PROCEDIMIENTO DE OBTENCION Y MEDICAMENTOS QUE LOS CONTIENEN".

34998

671 620 608

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 34998

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. Nº 00-97415

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Otorgar privilegio de patente de invención a la creación denominada:

" DERIVADOS DE HETEROCICLIL-FENIL-OXAZOLIDIN-TIOFENCARBOXAMIDA, SU PROCEDIMIENTO DE OBTENCION Y MEDICAMENTOS QUE LOS CONTIENEN "

Clasificación IPC: A 61 K 31/421, 31/16.

Reivindicación(es): 1 a 4 **Folio(s):** 519 a 524.

Titular(es): BAYER HEALTHCARE AG.

Domicilio(s): Leverkusen, Alemania.

Inventor(es): Alexander Straub, Thomas Lampe, Jens Pohlmann, Susanne Röhrig, Elisabeth Perzborn, Karl-Heinz Schlemmer y Joseph Pernerstorfer.

Prioridad Nº 199 62 924.2 **Fecha:** 24 de diciembre de 1999 **País:** DE.

Vigente desde: 22 de diciembre del 2000 **Hasta:** 22 de diciembre del 2020

ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y su privilegio caducará en las condiciones prescritas por las disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial.

ARTICULO TERCERO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución al doctor Emilio

672 669 669

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION - 34998

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. Nº 00-97415

Ferrero, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Bayer Healthcare AG., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio, del cual podrá hacer uso al momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los 20 DIC. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIRO RUBIO ESCOBAR

Doctor
EMILIO FERRERO
Carrera 4 N° 72 – 35.
Bogotá, D.C.

202021

673 670 670

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DETALLE DE NOTIFICACION DE PROVIDENCIA

COMO CONTINUAR LA CONSULTA

RESOLUCION 34998 de fecha 20/12/2006

Establece Notificar a: FERRERO EMILIO
Con notificación directamente a: FERRERO EMILIO
Vinculación del Notificado al Asunto : APODERADO
Notificación : MEMORIAL • NOTIFICAR
Fecha de Notificación : 10/01/2007 (dd/mm/aaaa)
Forma de Comunicar la Notificación : LOCAL
Fecha V/miento Notificación Personal: 29/12/2006 (dd/mm/aaaa)
Fecha de Ejecutoria Individual : 17/01/2007 (dd/mm/aaaa)
Despacho Comisorio:
Renuncia a Término:

Estado General de la providencia • RESOLUCION 34998 de fecha 20/12/2006 • (en fecha:2010-08-25 10:13:15.000)
Fecha de Notificación 10/01/2007 (dd/mm/aaaa) **con base a datos del sistema**
Fecha de Ejecutoria 17/01/2007 (dd/mm/aaaa) **Dispuesta por el Sistema con base en datos relacionados**

Correspondencia Remitida a la(s) siguiente(s) direccion(es)
CARRERA 4A NO. 72-35 de la ciudad de BOGOTA D.C. , Procesada en fecha 20/12/2006
Estado de Correspondencia: ENVIADO , de fecha 2006-12-21 08:00:00

Salir

674

Pedro Castillo Pineda & Asociados
ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 00-097415- -00022-0008
Fecha: 2013-12-30 09:14:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 323 ANUALIDADES
Act. 411 PRESENTACION Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y CO
División de Nuevas Creaciones
E. S. D.

Ref: PAGO DE ANUALIDAD-EXPEDIENTE No.00-097415
Solicitud de Patente de Invención a nombre de **BAYER SHERING PHARMA AG.** Certificado 28624

Por Resolución No.34998 del 20 de Diciembre de 2006 ese Despacho concedió el privilegio de Patente de Invención para DERIVADOS DE HETEROCICLIL-FENIL-OXAZOLIDIN-TIOFENCARBOXAMIDA, SU PROCEDIMIENTO DE OBTENCION Y MEDICAMENTOS QUE LOS CONTIENEN, certificado 28624 a nombre de BAYER SHERING PHARMA AG.

Para cumplir con lo dispuesto por el artículo 80 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, adjunto el recibo Nº por concepto de la tasa anual para el mantenimiento de la patente, correspondiente al periodo comprendido entre el 22 de Diciembre de 2013 y el 22 de Diciembre de 2014.

Atentamente,

JERONIMO CASTILLO BONILLA
C.C. 79.462.057 Bogotá
T.P. 104167 C.S. Judicatura

Calle 93A No. 14-17 Of-311 Tels-2363409-2363493 Fax-2182351
E-mail: info@pcastillopineda.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

695

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 135501

Bogotá D.C., Diciembre 27 de 2013 - 14:01:30

RECIBIDO DE : CASTILLO PINEDA SAS NI 860.046.502

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	386156503	27/12/2013	53.458.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1613 TASA ANUAL A#OS 13 a 16 PARA MANTENIMINETO DE PATENTE D	745.000.00	745.000.00
				$745.000.00

SON: **SETECIENTOS CUARENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 00-097415- -00022-0008
Fecha: 2013-12-30 09:14:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 323 ANUALIDADES
Act. 411 PRESENTACION Folios: 2

Pedro Castillo Pineda & Asociados
ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 00-097415- -00023-0009
Fecha: 2014-12-26 13:23:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 323 ANUALIDADES
Act. 411 PRESENTACION Folios: 2

676

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
División de Nuevas Creaciones
E. S. D.

Ref:PAGO DE ANUALIDAD-EXPEDIENTE No.00-097415
Solicitud de Patente de Invención a nombre de **BAYER SHERING PHARMA AG.** Certificado 28624

Por Resolución No.34998 del 20 de Diciembre de 2006 ese Despacho concedió el privilegio de Patente de Invención paraDERIVADOS DE HETEROCICLIL-FENIL-OXAZOLIDIN-TIOFENCARBOXAMIDA, SU PROCEDIMIENTO DE OBTENCION Y MEDICAMENTOS QUE LOS CONTIENEN, certificado 28624 a nombre de BAYER SHERING PHARMA AG.

Para cumplir con lo dispuesto por el artículo 80 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, adjunto el recibo Nº por concepto de la tasa anual para el mantenimiento de la patente, correspondiente al periodo comprendido entre el 22 de Diciembre de 2014 y el 22 de Diciembre de 2015.

Atentamente,

JERONIMO CASTILLO BONILLA
C.C. 79.462.057 Bogotá
T.P. 104167 C.S. Judicatura

Calle 93A No. 14-17 Of-311 Tels-2363409-2363493 Fax-2182351
E-mail: info@pcastillopineda.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

677

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 138719

Bogotá D.C., Diciembre 26 de 2014 - 12:04:39

RECIBIDO DE : CASTILLO PINEDA SAS NI 860.046.502

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	672798162	26/12/2014	73.981.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1613 TASA ANUAL A#OS 13 a 16 PARA MANTENIMINETO DE PATENTE D	767.000.00	767.000.00
				$767.000.00

==========

SON: **SETECIENTOS SESENTA Y SIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 00-097415- -00023-0009
Fecha: 2014-12-26 13:23:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 323 ANUALIDADES
Act. 411 PRESENTACION Folios: 2

Pedro Castillo Pineda & Asociados
ABOGADOS

673

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
División de Nuevas Creaciones
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 00-097415- -00024-0010
Fecha: 2015-12-30 08:31:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 323 ANUALIDADES
Act. 411 PRESENTACION Folios: 2

GC

Ref: PAGO DE ANUALIDAD-EXPEDIENTE No.00-097415
Solicitud de Patente de Invención a nombre de **BAYER SHERING PHARMA AG**. Certificado 28624

Para cumplir con lo dispuesto por el artículo 80 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, adjunto el recibo Nº por concepto de la tasa anual para el mantenimiento de la patente, correspondiente al periodo comprendido entre el 22 de Diciembre de 2015 y el 22 de Diciembre de 2016.

Atentamente,

JERONIMO CASTILLO BONILLA
C.C. 79.462.057Bogotá
T.P. 104167 C.S. Judicatura

Calle 93A No. 14-17 Of-311 Tels-2363409-2363493 Fax-2182351
E-mail: info@pcastillopineda.com

679

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 140641

Bogotá D.C., Diciembre 29 de 2015 - 09:38:22

RECIBIDO DE : CASTILLO PINEDA SAS NI 860.046.502

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	759365386	28/12/2015	82.701.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1614 TASA ANUAL A#OS 17 a 20 PARA MANTENIMINETO DE PATENTE D	1.051.000.00	1.051.000.00
				$1.051.000.00

==========

SON: **UN MILLON DE CINCUENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____
-******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 00-097415- -00024-0010

Fecha: 2015-12-30 08:31:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 323 ANUALIDADES
Act. 411 PRESENTACION Folios: 2

680

Superintendencia de Industria y Comercio

Radicado: NC2016/0005831 Folios: 2
Dependencia: 2020 Fecha: 2016-12-27 11:16:16
Tipo aplicación: Anualidad
Número referenciado: 00097415

Pedro Castillo Pineda & Asociados
ABOGADOS

JV

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
División de Nuevas Creaciones
E. S. D.

Ref: PAGO DE ANUALIDAD-EXPEDIENTE No.00-097415
Solicitud de Patente de Invención a nombre de **BAYER SHERING PHARMA AG.** Certificado 28624

Para cumplir con lo dispuesto por el artículo 80 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, adjunto el recibo Nº por concepto de la tasa anual para el mantenimiento de la patente, correspondiente al periodo comprendido entre el 22 de Diciembre de 2016 y el 22 de Diciembre de 2017.

Atentamente,

JERONIMO CASTILLO BONILLA
C.C. 79.462.057Bogotá
T.P. 104167 C.S. Judicatura

Calle 93A No. 14-17 Of-311 Tels-2363409-2363493 Fax-2182351
E-mail: info@pcastillopineda.com

681

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

2

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 16 - 118962

Bogotá D.C., Diciembre 23 de 2016 - 16:32:19

RECIBIDO DE : CASTILLO PINEDA SAS NI 860.046.502

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	798825506	23/12/2016	119.418.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1614 TASA ANUAL A#OS 17 a 20 PARA MANTENIMINETO DE PATENTE DE INVENCION	1.307.000.00	1.307.000.00
				$1.307.000.00

SON: **UN MILLON TRESCIENTOS SIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Superintendencia de Industria y Comercio

Radicado:NC2016/0005831 **Folios :**~~0~~ 2
Dependencia:2020 **Fecha:**2016-12-27 11:16:16
Tipo aplicación: Anualidad
Número referenciado:00097415

2