

R<sup>2</sup> represents one of the groups below:

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

where:

the radical "A" represents phenyl or naphthyl, in particular phenyl;

the radical "B" represents a 5- or 6-membered aromatic heterocycle which contains up to 2 heteroatoms from the group consisting of S, N, NO (N-oxide) and O;

the radical "D" represents a saturated or partially unsaturated 5- or 6-membered heterocycle which contains up to two heteroatoms and/or hetero chain members from the group consisting of S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-oxide) and O;

the radical "M" represents -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO- or represents a covalent bond;

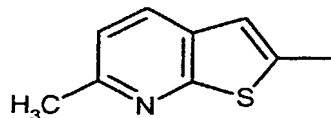
where

the groups "A", "B" and "D" defined above may in each case optionally be mono- or polysubstituted by a radical from the group consisting of halogen; trifluoromethyl; oxo; cyano; pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoyloxymethyloxy; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl; and cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl,

where (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl and cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl for their part may optionally be substituted by a radical from the group consisting of cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) and -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

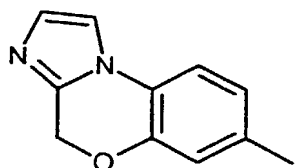
where:





5 Finally, in the compounds of the general formula (I), the radical

R<sup>2</sup> may be a group of the formula below



10

To date, oxazolidinones have essentially only been described as antibiotics, and in individual cases also as MAO inhibitors and fibrinogen antagonists (review: Riedl, B., Endermann, R., Exp. Opin. Ther. Patents **1999**, 9 (5), 625), where a small 5-[acylaminomethyl] group (preferably 5-[acetylaminomethyl]) appears to be essential for the antibacterial activity.

15

Substituted aryl- and heteroarylphenyloxazolidinones in which a mono- or polysubstituted phenyl radical may be attached to the N atom of the oxazolidinone ring and which may have an unsubstituted N-methyl-2-thiophenecarboxamide radical in the 5-position of the oxazolidinone ring, and their use as antibacterial substances, are known from U.S. Patents US-A-5 929 248, US-A-5 801 246, US-A-5 756 732, US-A-5 654 435, US-A-5 654 428 and US-A-5 565 571.

20

In addition, benzamidine-containing oxazolidinones are known as synthetic intermediates in the synthesis of factor Xa inhibitors and/or fibrinogen antagonists (WO-A-99/31092, EP-A-623615).

25

Depending on the substitution pattern, the compounds of the general formula (I) according to the invention may exist in stereoisomeric forms which are either like image and mirror image (enantiomers) or not like image and mirror image

30

(diastereomers). The invention relates both to the enantiomers or diastereomers and to their respective mixtures. The racemic forms, like the diastereomers, can be separated in a known manner into the stereoisomerically uniform components.

5 Furthermore, certain compounds of the general formula (I) can be present in tautomeric forms. This is known to the person skilled in the art, and such compounds are likewise within the scope of the invention.

10 Physiologically acceptable, i.e. pharmaceutically compatible, salts can be salts of the compounds according to the invention with inorganic or organic acids. Preference is given to salts with inorganic acids, such as, for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid or sulphuric acid, or to salts with organic carboxylic or sulphonic acids, such as, for example, acetic acid, trifluoroacetic acid, propionic acid, maleic acid, fumaric acid, malic acid, citric acid, tartaric acid, lactic  
15 acid, benzoic acid, or methanesulphonic acid, ethanesulphonic acid, benzenesulphonic acid, toluenesulphonic acid or naphthalenedisulphonic acid.

20 Other pharmaceutically compatible salts which may be mentioned are salts with customary bases, such as, for example, alkali metal salts (for example sodium or potassium salts), alkaline earth metal salts (for example calcium or magnesium salts) or ammonium salts, derived from ammonia or organic amines, such as, for example, diethylamine, triethylamine, ethyldiisopropylamine, procaine, dibenzylamine, N-methylmorpholine, dihydroabietylamine or methylpiperidine.

25 According to the invention, "hydrates" are forms of the compounds of the general formula (I) above which form a molecule compound (solvate) in the solid or liquid state by hydration with water. In the hydrates, the water molecules are attached through secondary valencies by intermolecular forces, in particular hydrogen bridges. Solid  
30 hydrates contain water as so-called crystal water in stoichiometric ratios, where the water molecules do not have to be equivalent with respect to their binding state. Examples of hydrates are sesquihydrates, monohydrates, dihydrates or trihydrates. Equally suitable are the hydrates of salts of the compounds according to the invention.

35 According to the invention, "prodrugs" are forms of the compounds of the general formula (I) above which for their part can be biologically active or inactive, but which



can be converted into the corresponding biologically active form (for example metabolically, solvolytically or in another way).

5 Halogen represents fluorine, chlorine, bromine and iodine. Preference is given to chlorine or fluorine.

10 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl represents a straight-chain or branched alkyl radical having 1 to 8 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl and n-hexyl. The corresponding alkyl groups with fewer carbon atoms, such as, for example, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl and (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, are derived analogously from this definition. In general, preference is given to (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl.

15 The meaning of the corresponding component of other more complex substituents, such as, for example, alkylsulphonyl, hydroxyalkyl, hydroxyalkylcarbonyl, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl-alkyl, alkanoylalkyl, aminoalkyl or alkylaminoalkyl is likewise derived from this definition.

20 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl represents a cyclic alkyl radical having 3 to 7 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl. The corresponding cycloalkyl groups having fewer carbon atoms, such as, for example, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-cycloalkyl, are derived analogously from this definition. Preference is given to cyclopropyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

25 The meaning of the corresponding component of other more complex substituents, such as, for example, cycloalkanoyl, is likewise derived from this definition.

30 In the context of the invention, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl represents a straight-chain or branched alkenyl radical having 2 to 6 carbon atoms. Preference is given to a straight-chain or branched alkenyl radical having 2 to 4 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: vinyl, allyl, isopropenyl and n-but-2-en-1-yl.

35 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy represents a straight-chain or branched alkoxy radical having 1 to 8 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, n-pentoxy, n-hexoxy, n-heptoxy and n-octoxy. The corresponding alkoxy groups having fewer carbon atoms, such as, for

example, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxy and (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, are derived analogously from this definition. In general, preference is given to (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy.

5 The meaning of the corresponding component of other more complex substituents, such as, for example alkoxy-alkyl, alkoxycarbonyl-alkyl and alkoxycarbonyl, is likewise derived from this definition.

10 Mono- or di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylaminocarbonyl represents an amino group which is attached via a carbonyl group and which has a straight-chain or branched or two identical or different straight-chain or branched alkyl substituents having in each case 1 to 4 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: methylamino, ethylamino, n-propylamino, isopropylamino, t-butylamino, *N,N*-dimethylamino, *N,N*-diethylamino, *N*-ethyl-*N*-methylamino, *N*-methyl-*N*-n-propylamino, *N*-isopropyl-*N*-n-propylamino and *N*-t-butyl-*N*-methylamino.

15 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl represents a straight-chain or branched alkyl radical having 1 to 6 carbon atoms which carries a doubly attached oxygen atom in the 1-position and is attached via the 1-position. Examples which may be mentioned are: formyl, acetyl, propionyl, n-butyryl, i-butyryl, pivaloyl, n-hexanoyl. The corresponding alkanoyl groups with fewer carbon atoms, such as, for example, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkanoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkanoyl and (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoyl, are derived analogously from this definition. In general, preference is given to (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoyl.

20 The meaning of the corresponding component of other more complex substituents, such as, for example, cycloalkanoyl and alkanoylalkyl, is likewise derived from this definition.

25 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl represents a cycloalkyl radical having 3 to 7 carbon atoms as defined above which is attached via a carbonyl group.

30 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy represents a straight-chain or branched alkanoyloxymethyloxy radical having 1 to 6 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: acetoxymethyloxy, propionoxymethyloxy, n-butyroxymethyloxy, i-butyroxymethyloxy, pivaloyloxymethyloxy, n-hexanoyloxymethyloxy. The corresponding alkanoyloxymethyloxy groups having fewer carbon atoms, such as, for

35

example, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoyloxymethoxy, are derived analogously from this definition. In general, preference is given to (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoyloxymethoxy.

5 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl represents an aromatic radical having 6 to 14 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: phenyl, naphthyl, phenanthrenyl and anthracenyl. The corresponding aryl groups with fewer carbon atoms, such as, for example, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aryl are derived analogously from this definition. In general, preference is given to (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aryl.

10 The meaning of the corresponding component of other more complex substituents, such as, for example, arylcarbonyl, is likewise derived from this definition.

15 (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl or a 5- to 10-membered aromatic heterocycle having up to 3 heteroatoms and/or hetero chain members from the group consisting of S, O, N and NO (N-oxide) represents a mono- or bicyclic heteroaromatic which is attached via a carbon ring atom of the heteroaromatic or, if appropriate, via a nitrogen ring atom of the heteroaromatic. Examples which may be mentioned are: pyridyl, pyridyl N-oxide, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl or isoxazolyl, indoliziny, indolyl, benzo[b]thienyl, benzo[b]furyl, 20 indazolyl, quinolyl, isoquinolyl, naphthyridinyl, quinazolinyl. The corresponding heterocycles having a smaller ring size, such as, for example, 5- or 6-membered aromatic heterocycles, are derived analogously from this definition. In general, preference is given to 5- or 6-membered aromatic heterocycles, such as, for example, pyridyl, pyridyl N-oxide, pyrimidyl, pyridazinyl, furyl and thienyl.

25 The meaning of the corresponding component of other more complex substituents, such as, for example, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-heteroarylcarbonyl, is likewise derived from this definition.

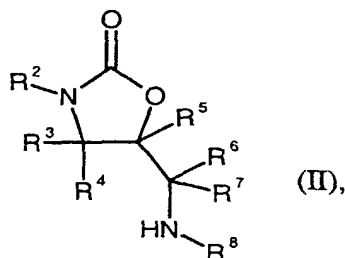
30 A 3- to 9-membered saturated or partially unsaturated, mono- or bicyclic, optionally benzo-fused heterocycle having up to 3 heteroatoms and/or hetero chain members from the group consisting of S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-oxide) and O represents a heterocycle which may contain one or more double bonds, which may be mono- or bicyclic, to which a benzene ring may be fused to two adjacent carbon ring atoms and 35 which is attached via a carbon ring atom or a nitrogen ring atom. Examples which may be mentioned are: tetrahydrofuryl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, piperidinyl, 1,2-

dihydropyridinyl, 1,4-dihydropyridinyl, piperazinyl, morpholinyl, morpholinyl N-oxide, thiomorpholinyl, azepinyl, 1,4-diazepinyl and cyclohexyl. Preference is given to piperidinyl, morpholinyl and pyrrolidinyl.

- 5 The corresponding cycles having a smaller ring size, such as, for example, 5- to 7-membered cycles, are derived analogously from this definition.

The present invention also provides a process for preparing the compounds of the general formula (I) according to the invention where either, according to one process  
10 alternative

[A] compounds of the general formula (II)



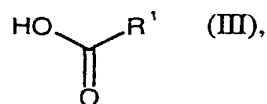
15

in which

the radicals  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  and  $R^7$  are each as defined above,

20

are reacted with carboxylic acids of the general formula (III)



25

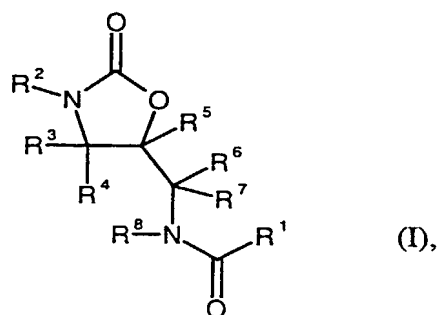
in which

the radical  $R^1$  is as defined above,

- 32 -

or else with the corresponding carbonyl halides, preferably carbonyl chlorides, or else with the corresponding symmetric or mixed carboxylic anhydrides of the carboxylic acids of the general formula (III) defined above

- 5 in inert solvents, if appropriate in the presence of an activating or coupling agent and/or a base, to give compounds of the general formula (I)

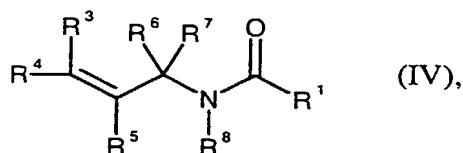


- 10 in which

the radicals  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  and  $R^8$  are each as defined above,

- 15 or else according to a process alternative

- [B] compounds of the general formula (IV)

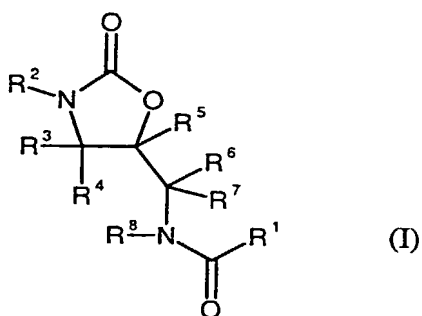


- 20 in which

the radicals  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  and  $R^8$  are each as defined above,

- 25 are converted, using a suitable selective oxidizing agent in an inert solvent, into the corresponding epoxide of the general formula (V)





in which

5                    the radicals R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are each as defined above,

10                   where - both for process alternative [A] and for process alternative [B] - in the case where R<sup>2</sup> contains a 3- to 7-membered saturated or partially unsaturated cyclic hydrocarbon radical having one or more identical or different heteroatoms from the group consisting of N and S, an oxidation with a selective oxidizing agent to afford the corresponding sulphone, sulphoxide or N-oxide may follow

15                   and/or

20                   where - both for process alternative [A] and for process alternative [B] - in the case where the compound prepared in this manner has a cyano group in the molecule, an amidination of this cyano group by customary methods may follow

and/or

25                   where - both for process alternative [A] and for process alternative [B] - in the case where the compound prepared in this manner has a BOC amino protective group in the molecule, removal of this BOC amino protective group by customary methods may follow

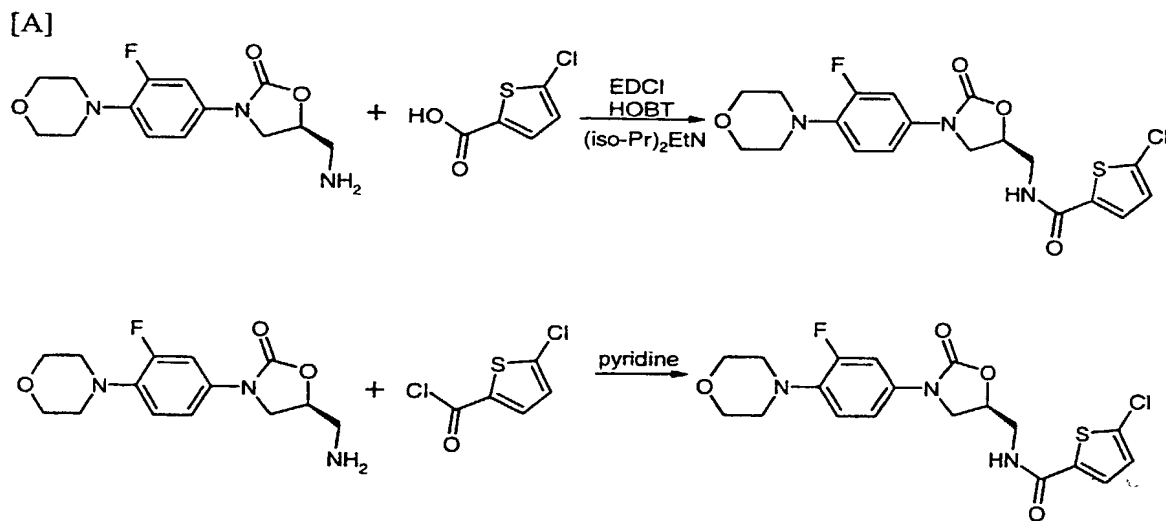
30                   and/or

5 where - both for process alternative [A] and for process alternative [B] - in the case where the compound prepared in this manner has an aniline or benzylamine radical in the molecule, a reaction of this amino group with various reagents such as carboxylic acids, carboxylic anhydrides, carbonyl chlorides, isocyanates, sulphonyl chlorides or alkyl halides to give the corresponding derivatives may follow

and/or

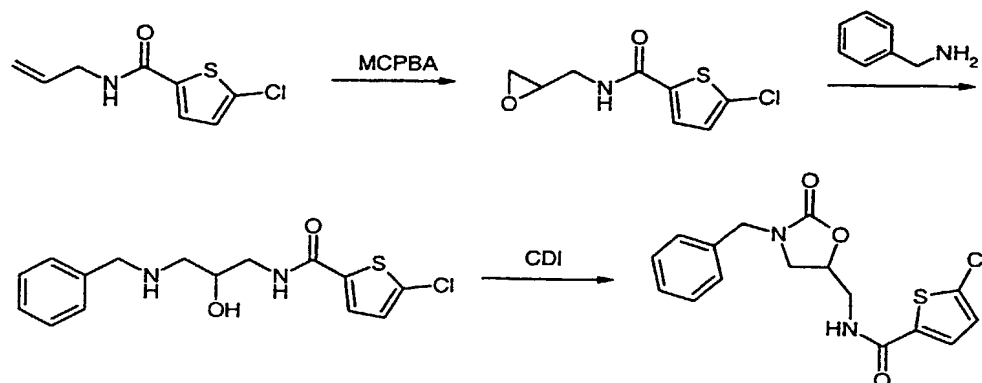
10 where - both for process alternative [A] and for process alternative [B] - in the case where the compound prepared in this manner has a phenyl ring in the molecule, a reaction with chlorosulphonic acid and subsequent reaction with amines to give the corresponding sulphonamides may follow.

15 The processes according to the invention can be illustrated in an exemplary manner by the equations below:

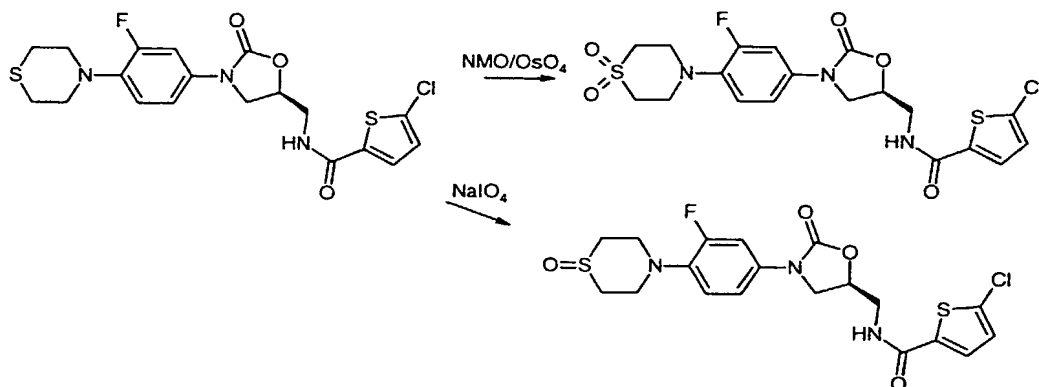




[B]



5 The oxidation step described above, which is optional, can be illustrated in an exemplary manner by the equation below:



10 Suitable solvents for the processes described above are organic solvents which are inert under the reaction conditions. These include halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, trichloromethane, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, trichloroethane, tetrachloroethane, 1,2-dichloroethylene or trichloroethylene, ethers, such as diethyl ether, dioxane, tetrahydrofuran, glycol dimethyl ether or diethylene glycol dimethyl ether, alcohols, such as methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, 15 n-butanol or tert-butanol, hydrocarbons, such as benzene, xylene, toluene, hexane or cyclohexane, dimethylformamide, dimethyl sulphoxide, acetonitrile, pyridine, hexamethylphosphoric triamide or water.

20 It is also possible to use solvent mixtures of the solvents mentioned above.

Suitable activating or coupling agents for the processes described above are the reagents which are customarily used for this purpose, for example *N'*-(3-dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimide · HCl, *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide, 1-hydroxy-1*H*-benzotriazole · H<sub>2</sub>O and the like.

5

Suitable bases are the customary inorganic or organic bases. These preferably include alkali metal hydroxides, such as, for example, sodium hydroxide or potassium hydroxide, or alkali metal carbonates, such as sodium carbonate or potassium carbonate, or sodium methoxide or potassium methoxide or sodium ethoxide or potassium ethoxide or potassium-*tert*-butoxide, or amides, such as sodium amide, lithium bis-(trimethylsilyl)amide or lithium diisopropylamide, or amines, such as triethylamine, diisopropylethylamine, diisopropylamine, 4-*N,N*-dimethylamino-pyridine or pyridine.

10

15

The base can be employed here in an amount of from 1 to 5 mol, preferably from 1 to 2 mol, based on 1 mol of the compounds of the general formula (II).

The reactions are generally carried out in a temperature range of from -78°C to reflux temperature, preferably in the range from 0°C to reflux temperature.

20

The reactions can be carried out at atmospheric, elevated or reduced pressure (for example in the range from 0.5 to 5 bar). In general, the reactions are carried out at atmospheric pressure.

25

Suitable selective oxidizing agents, both for the preparation of the epoxides and for the optional oxidation to give the sulphone, sulphoxide or *N*-oxide, are *m*-chloroperbenzoic acid (MCPBA), sodium metaperiodate, *N*-methylmorpholine *N*-oxide (NMO), monoperoxyphthalic acid or osmium tetroxide.

30

With respect to the preparation of the epoxides, the preparation conditions which are customary for this purpose are employed.

With respect to more detailed process conditions for the optional oxidation to give the sulphone, sulphoxide or *N*-oxide, reference is made to the following literature:

35

M. R. Barbachyn et al., *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 680 and WO-A-97/10223.

Furthermore, reference is made to Examples 14 to 16 given in the experimental part.

The optional amidation is carried out under customary conditions. For more details, reference is made to Examples 31 to 35 and 140 to 147.

5

The compounds of the general formulae (II), (III), (IV) and (VI) are known per se to the person skilled in the art or can be prepared by customary methods. For oxazolidinones, in particular the 5-(aminomethyl)-2-oxooxazolidines required, cf. WO-A-98/01446; WO-A-93/23384; WO-A-97/03072; J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. **1998**, *41*, 3727; S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 673; W. A. Gregory et al., J. Med. Chem. **1989**, *32*, 1673.

10

The compounds of the general formula (I) according to the invention have an unforeseeable useful pharmacological activity spectrum and are therefore particularly suitable for the prophylaxis and/or treatment of disorders.

15

The compounds of the general formula (I) according to the invention - including the compounds which are excluded by disclaimer from the chemical product protection - act in particular as anticoagulants and can therefore preferably be employed in medicaments for the prophylaxis and/or therapy of thromboembolic disorders. For the purpose of the present invention, "thromboembolic disorders" include, in particular, serious disorders such as myocardial infarct, angina pectoris (including unstable angina), reocclusions and restenoses after angioplasty or aortocoronary bypass, stroke, transitory ischaemic attacks, peripheral arterial occlusion disorders, pulmonary embolisms or deep venous thromboses.

20

25

Furthermore, the compounds of the general formula (I) according to the invention - including the compounds which are excluded by disclaimer from the chemical product protection - are also suitable for treating disseminated intravascular coagulation (DIC).

30

Finally, the compounds of the general formula (I) according to the invention - including the compounds which are excluded by disclaimer from the chemical product protection - are also suitable for the prophylaxis and/or treatment of atherosclerosis and arthritis, and additionally also for the prophylaxis and/or treatment of Alzheimer's disease and cancer.

35

5 The compounds of the general formula (I) according to the invention - including the compounds excluded by disclaimer from the chemical product protection - act in particular as selective inhibitors of the blood coagulation factor Xa and do not inhibit, or only inhibit at considerably higher concentrations, other serine proteases as well, such as thrombin, plasmin or trypsin.

10 In the context of the present invention, inhibitors of the blood coagulation factor Xa in which the  $IC_{50}$  values for the factor Xa inhibition are lower by a factor of 100, preferably by a factor of 500, in particular by a factor of 1000, than the  $IC_{50}$  values for the inhibition of other serine proteases, in particular thrombin, plasmin and trypsin, are referred to as being „selective”, where with a view to the test methods for selectivity, reference is made to the test methods of Examples A-1) a.1) and a.2) described below.

15 The compounds of the general formula (I) according to the invention - including the compounds which are excluded by disclaimer from the chemical product protection - can furthermore be used for preventing coagulation *ex vivo*, for example for banked blood or biological samples which contain factor Xa.

20 The present invention thus provides oxazolidinones of the formula (I) effecting in particular an unexpected, strong and selective inhibition of factor Xa, and this also applies to the compounds excluded by disclaimer from the chemical product protection.

25 The present invention further provides medicaments and pharmaceutical compositions comprising at least one compound of the general formula (I) according to the invention together with one or more pharmacologically acceptable auxiliaries, or excipients, which medicaments and pharmaceutical compositions can be used for  
30 the indications mentioned above.

35 Furthermore, the present invention relates to a method for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the human or animal body, in particular of the abovementioned disorders, using the compounds of the general formula (I) according to the invention - including the compounds excluded by disclaimer from the chemical product protection.

Furthermore, the present invention also includes a method for preventing blood coagulation in vitro, in particular in banked blood or biological samples which contain factor Xa, which method is characterized in that compounds of the general formula (I) - including the compounds excluded by disclaimer from the chemical product protection - are added.

All customary administration forms are suitable for administration of the compounds according to the invention. Administration is preferably carried out orally, lingually, sublingually, buccally, rectally or parenterally (i.e. bypassing the intestinal tract, that is intravenously, intraarterially, intracardially, intracutaneously, subcutaneously, transdermally, intraperitoneally or intramuscularly). Particularly suitable are oral and intravenous administration. Very particular preference is given to oral administration, this being a further advantage with respect to the prior-art therapy of thromboembolic disorders.

The novel active compounds of the general formula (I) can be converted in a known manner into the customary formulations, such as tablets, sugar-coated tablets, pills, granules, aerosols, syrups, emulsions, suspensions and solutions, using inert non-toxic pharmaceutically suitable excipients or solvents. Here, the therapeutically active compound should in each case be present in a concentration of from about 0.1 to 95% by weight, preferably from 0.5 to 90% by weight, in particular from 1 to 85% by weight, of the total mixture, i.e. in amounts which are sufficient in order to achieve the dosage range indicated.

In spite of this, if appropriate, it may be necessary to depart from the amounts mentioned, namely depending on the body weight or on the type of administration route, on the individual response to the medicament, on the manner of its formulation and the time or interval at which administration takes place. Thus, in some cases it may be adequate to manage with less than the abovementioned minimum amount, while in other cases the upper limit mentioned must be exceeded. In the case of the administration of relatively large amounts, it may be advisable to divide these into several individual administrations over the course of the day.

The formulations are prepared, for example, by extending the active compounds with solvents and/or excipients, if appropriate using emulsifiers and/or dispersants, it

being possible, for example if the diluent used is water, optionally to use organic solvents as auxiliary solvents.

5 In general it has proved advantageous in the case of intravenous administration to administer amounts from approximately 0.001 to 10 mg/kg, preferably approximately 0.01 to 10 mg/kg, in particular approximately 0.1 to 8 mg/kg, of body weight to achieve effective results.

10 In general, it has proved advantageous in the case of oral administration to administer amounts from approximately 0.01 to 50 mg/kg, preferably approximately 0.1 to 10 mg/kg, in particular approximately 0.5 to 8 mg/kg, of body weight to achieve effective results.

15 In spite of this, if appropriate, it may be necessary in the case of intravenous or oral administration to depart from the amounts mentioned, namely depending on the body weight or on the type of administration route, on the individual response to the medicament, on the manner of its formulation and the time or interval at which administration takes place. Thus, in some cases it may be adequate to manage with less than the abovementioned minimum amount, while in other cases the upper limit  
20 mentioned must be exceeded. In the case of the administration of relatively large amounts, it may be advisable to divide these over the course of the day, namely into several individual doses or as a continuous infusion.

25 Compared to the conventional preparations for treating thromboembolic disorders, the compounds of the general formula (I) according to the invention - including the compounds excluded by disclaimer from the chemical product protection - are distinguished in particular by the fact that a greater therapeutic range is achieved by the selective inhibition of factor Xa. For the patient, this means a lower risk of bleeding, and for the treating physician, this means that the patient is easier to adjust.  
30 Moreover - owing to the mechanism - the onset of action is more rapid. Above all, however, the compounds according to the invention permit an oral administration form, which is a further advantage of the therapy with the compounds according to the invention.

35 The present invention is illustrated by the examples below; however, these examples are not meant to restrict the invention in any way.

**Examples**

**A Evaluation of the physiological activity**

5 **1. General test methods**

The particularly advantageous biological properties of the compounds according to the invention can be determined by the following methods.

10 **a) Test description (in vitro)**

**a.1) Determination of the factor Xa inhibition**

15 The enzymatic activity of human factor Xa (FXa) was measured using the conversion of a chromogenic substrate specific for FXa. Factor Xa cleaves p-nitroaniline from the chromogenic substrate. The determinations were carried out in microtitre plates as follows.

20 The test substances, in various concentrations, were dissolved in DMSO and incubated at 25°C with human FXa (0.5 nmol/l dissolved in 50 mmol/l of tris buffer [C,C,C-tris(hydroxymethyl)-aminomethane], 150 mmol/l of NaCl, 0.1% BSA (bovine serum albumin), pH = 8.3) for 10 minutes. Pure DMSO was used as control. The chromogenic substrate (150 µmol/l of Pefachrome® FXa from Pentapharm) was then added. After an incubation time of 20 minutes at 25°C, the extinction at 405 nm  
25 was determined. The extinctions of the test mixtures containing test substance were compared with the control mixtures without test substance, and the IC<sub>50</sub> values were calculated from these data.

**a.2) Determination of the selectivity**

30 To assess selective FXa inhibition, the test substances were examined for their inhibition of other human serine proteases such as thrombin, trypsin and plasmin. To determine the enzymatic activity of thrombin (75 mU/ml), trypsin (500 mU/ml) and plasmin (3.2 nmol/l), these enzymes were dissolved in tris buffer (100 mmol/l,  
35 20 mmol/l CaCl<sub>2</sub>, pH = 8.0) and incubated with test substance or solvent for 10 minutes. The enzymatic reaction was then started by adding the corresponding

specific chromogenic substrates (Chromozym Thrombin<sup>®</sup> from Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin<sup>®</sup> from Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin<sup>®</sup> from Boehringer Mannheim) and the extinction at 405 nm was determined after 20 minutes. All determinations were carried out at 37°C. The extinctions of the test mixtures containing test substance were compared with the control samples without test substance, and the IC<sub>50</sub> values were calculated from these data.

**a.3) Determination of the anticoagulant action**

The anticoagulant action of the test substances was determined in vitro in human plasma. To this end, human blood was drawn off in a mixing ratio of sodium citrate/blood of 1/9 using a 0.11 molar sodium citrate solution as receiver. Immediately after the blood had been drawn off, it was mixed thoroughly and centrifuged at about 2000 g for 10 minutes. The supernatant was pipetted off. The prothrombin time (PT, synonyms: thromboplastin time, quick test) was determined in the presence of varying concentrations of test substance or the corresponding solvent using a commercial test kit (Neoplastin<sup>®</sup> from Boehringer Mannheim). The test compounds were incubated with the plasma at 37°C for 10 minutes. Coagulation was then started by addition of thromboplastin, and the time when coagulation occurred was determined. The concentration of test substance which effected a doubling of the prothrombin time was determined.

**b) Determination of the antithrombotic activity (in vivo)**

**b.1) Arteriovenous shunt model (rat)**

Fasting male rats (strain: HSD CPB:WU) having a weight of 200-250 g were anaesthetized using a Rompun/Ketavet solution (12 mg/kg/ 50 mg/kg). Thrombus formation was initiated in an arteriovenous shunt in accordance with the method described by Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214. To this end, the left jugular vein and the right carotid artery were exposed. The two vessels were connected by an extracorporeal shunt using a polyethylene tube (PE 60) of a length of 10 cm. In the middle, this polyethylene tube was attached to a further polyethylene tube (PE 160) of a length of 3 cm which contained a roughened nylon thread which had been arranged to form a loop, to form a thrombogenic surface. The extracorporeal circulation was maintained for 15 minutes. The shunt was then



5 removed and the nylon thread with the thrombus was weighed immediately. The weight of the nylon thread on its own had been determined before the experiment was started. Before the extracorporeal circulation was set up, the test substances were administered to the animals while awake either intravenously via the tail vein or orally using a pharyngeal tube.

The results are shown in Table 1:

Table 1: Antithrombotic activity in the arteriovenous shunt model (rat) after oral or intravenous administration

5

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

#### b.2) Arterial thrombosis model (rat)

10 Male fasting rats (strain: HSD CPB: WU) were anaesthetized as described above. On average, the rats had a weight of about 200 g. The left carotid artery was exposed (about 2 cm). The formation of an arterial thrombus was induced by mechanical injury to the blood vessel in accordance with the method described by K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119. To this end, the exposed carotid artery was clamped from the blood flow, cooled to -12°C in a metal trough for 2 minutes and, to standardize the size of the thrombi, simultaneously compressed using a weight of 200 g. The blood flow was then additionally reduced by a clip which was placed around the carotid artery distally from the injured section of the vessel. The proximal clamp was removed, and the wound was closed and re-opened after 4 hours to remove the injured section of the vessel. The section of the vessel was opened longitudinally and the thrombus was removed from the injured section of the vessel. The moist weight of the thrombi was determined immediately. The test substances were administered to the animals while awake at the beginning of the experiment, either intravenously via the tail vein or orally using a pharyngeal tube.

25

**b.3) Venous thrombosis model (rat)**

Male fasting rats (strain: HSD CPB: WU) were anaesthetized as described above. On average, the rats had a weight of about 200 g. The left jugular vein was exposed (about 2 cm). The formation of a venous thrombus was induced by mechanical injury to the blood vessel in accordance with the method described by K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119. To this end, the jugular vein was clamped from the blood flow, cooled to -12°C in a metal trough for 2 minutes and, to standardize the size of the thrombi, simultaneously compressed using a weight of 200 g. The blood flow was re-opened and the wound was closed. After 4 hours, the wound was re-opened to remove the thrombi from the injured sections of the vessel. The moist weight of the thrombi was determined immediately. The test substances were administered to the animals while awake at the beginning of the experiment, either intravenously via the tail vein or orally using a pharyngeal tube.

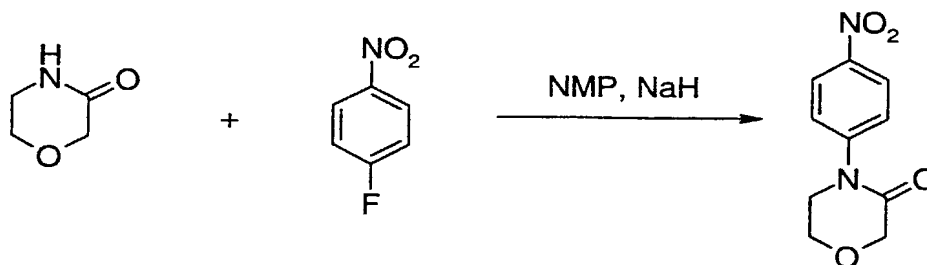
**B Preparation Examples****Starting materials**

5 The preparation of 3-morpholinone is described in US 5 349 045.

The preparation of N-(2,3-epoxypropyl)phthalimide is described in J.-W. Chern et al. Tetrahedron Lett. **1998**,39,8483.

10 The substituted anilines can be obtained by reacting, for example, 4-fluoronitrobenzene, 2,4-difluoronitrobenzene or 4-chloronitrobenzene with the appropriate amines or amides in the presence of a base. This can also be carried out using Pd catalysts, such as Pd(OAc)<sub>2</sub>/DPPF/NaOt-Bu (Tetrahedron Lett. **1999**,40,2035) or copper (Renger, Synthesis **1985**,856; Aebischer et al., Heterocycles **1998**,48,2225).

15 Likewise, it is possible to initially convert halogenated aromatics without nitro group into the corresponding amides, followed by nitration in the 4-position (US3279880).

**I. 4-(4-Morpholin-3-onyl)nitrobenzene**

20 2 mol (202 g) of morpholin-3-one (E. Pfeil, U. Harder, Angew. Chem. 79, 1967, 188) are dissolved in 2 l of N-methylpyrrolidone (NMP). Over a period of 2 h, 88 g (2.2 mol) of sodium hydride (60% in paraffin) are then added a little at a time. After the evolution of hydrogen has ceased, 282 g (2 mol) of 4-fluoronitrobenzene are added dropwise with cooling at room temperature, over a period of 1 h, and the reaction mixture is then stirred overnight. At 12 mbar and 76°C, 1.7 l of the liquid volume are then distilled off, the residue is poured into 2 l of water and this mixture is extracted twice with in each case 1 l of ethyl acetate. After washing of the combined organic phases with water, the mixture is dried over sodium sulphate and the solvent is distilled off under reduced pressure. Purification is carried out by silica gel chromatography using hexane/ethyl acetate (1:1) and subsequent crystallization

25

30

from ethyl acetate. This gives 78 g of product as a colourless to brownish solid, in a yield of 17.6% of theory.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.86 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4.08 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4.49 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7.61 (d, 2 H,  $^3J=8.95$  Hz,  $\text{CHCH}$ ), 8.28 (d, 2 H,  $^3J=8.95$  Hz,  $\text{CHCH}$ )

MS (r.l.%) = 222 (74,  $\text{M}^+$ ), 193 (100), 164 (28), 150 (21), 136 (61), 117 (22), 106 (24), 90 (37), 76 (38), 63 (32), 50 (25)

The following compounds were synthesized analogously:

3-fluoro-4-(4-morpholin-3-onyl)nitrobenzene

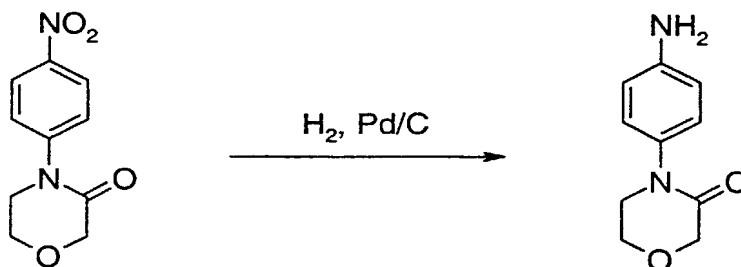
4-(N-piperidonyl)nitrobenzene

3-fluoro-4-(N-piperidonyl)nitrobenzene

4-(N-pyrrolidonyl)nitrobenzene

3-fluoro-4-(N-pyrrolidonyl)nitrobenzene

## II. 4-(4-Morpholin-3-onyl)aniline



In an autoclave, 63 g (0.275 mol) of 4-(4-morpholin-3-onyl)nitrobenzene are dissolved in 200 ml of tetrahydrofuran, admixed with 3.1 g of Pd/C (5%ig) and hydrogenated at  $70^\circ\text{C}$  and a hydrogen pressure of 50 bar for 8 h. The catalyst is filtered off, the solvent is then distilled off under reduced pressure and the product is purified by crystallization from ethyl acetate. 20 g of product are obtained as a colourless to bluish solid, in a yield of 37.6% of theory.

Purification can also be carried out by silica gel chromatography using hexane/ethyl acetate.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.67 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.99 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4.27 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6.68 (d, 2 H,  $^3J=8.71$  Hz,  $\text{CHCH}$ ), 7.03 (d, 2 H,  $^3J=8.71$  Hz,  $\text{CHCH}$ )



Alternatively, the reducing agent used can also be iron powder. To this end, the nitro compound is dissolved in acetic acid (0.1 M to 0.5 M solution) and, at 90°C, six equivalents of iron powder and water (0.3 to 0.5 times the volume of the acetic acid) are added a little at a time over a period of 10-15 min. After a further 30 min at 90°C, the mixture is filtered and the filtrate is concentrated. The residue is worked up by extraction with ethyl acetate and 2N aqueous sodium hydroxide solution. The organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. The crude product can be purified by silica gel chromatography (dichloromethane/ethanol mixtures) or preparative reversed-phase HPLC (acetonitrile/water mixtures).

The following starting materials were prepared in an analogous manner:

**III-1. tert-butyl-1-(4-aminophenyl)-L-prolinate**

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

HPLC (method 4):  $rt$  = 2.79 min.

**III-2. 1-(4-aminophenyl)-3-piperidinecarboxamide**

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

HPLC (method 4):  $rt$  = 0.59 min.

**III-3. 1-(4-aminophenyl)-4-piperidinecarboxamide**

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

HPLC (method 4):  $rt$  = 0.57 min.

**III-4. 1-(4-aminophenyl)-4-piperidinone**

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

HPLC (method 4):  $rt$  = 0.64 min.

**III-5. 1-(4-aminophenyl)-L-prolinamide**

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

HPLC (method 4):  $rt$  = 0.72 min.

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

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

HPLC (method 4):  $rt$  = 0.60 min.

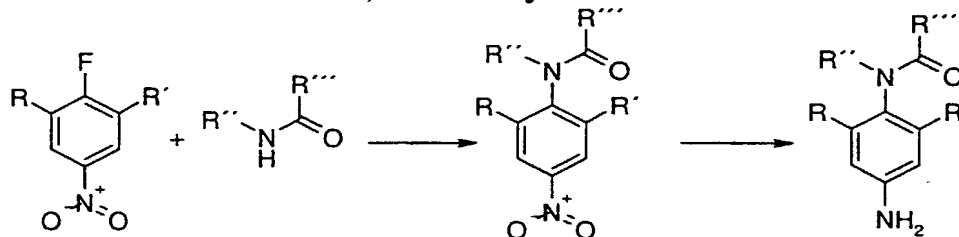
- 5 **III-7. [1-(4-aminophenyl)-2-piperidinyl]methanol**  
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 207 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 0.59 min.
- 10 **III-8. ethyl 1-(4-aminophenyl)-2-piperidinecarboxylate**  
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 249 (M+H, 35), 175 (100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 2.43 min.
- 15 **III-9. [1-(4-aminophenyl)-2-pyrrolidinyl]methanol**  
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 193 (M+H, 45);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 0.79 min.
- 20 **III-10. 4-(2-methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenylamine**  
starting from 2-methylhexahydro-2H-pyrrolo[3,4-d]isoxazole (Ziegler, Carl B., et al.;  
J. Heterocycl. Chem.; 25; 2; 1988; 719-723)  
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 220 (M+H, 50), 171 (100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 0.54 min.
- 25 **III-11. 4-(1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)aniline**  
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 231 (M+H, 100);  
HPLC (method 7):  $rt$  = 3.40 min.
- 30 **III-12. 3-chloro-4-(1-pyrrolidinyl)aniline**  
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 197 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 0.78 min.
- 35 **III-13. 5-amino-2-(4-morpholinyl)benzamide**  
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 222 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 0.77 min.
- III-14. 3-methoxy-4-(4-morpholinyl)aniline**  
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 209 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 0.67 min.
- III-15. 1-[5-amino-2-(4-morpholinyl)phenyl]ethanone**



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

HPLC (method 4):  $rt$  = 0.77 min.

5 **General method for preparing 4-substituted anilines by reacting 1-fluoro-4-nitrobenzenes with amides, followed by reduction**



10 The amide is dissolved in DMF and admixed with 1.5 equivalents of potassium tert-butoxide. The mixture is stirred at RT for 1 h, and 1.2 equivalents of the 1-fluoro-4-nitrobenzene are then added a little at a time. The reaction mixture is stirred at RT overnight, diluted with ether or ethyl acetate and washed with sat. aqu. sodium bicarbonate solution. The organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. The crude product can be purified by silica gel chromatography (dichloromethane/ethanol mixtures).

15 For the subsequent reduction, the nitro compound is dissolved in ethanol (0.01 M to 0.5 M solution), admixed with palladium on carbon (10%) and stirred under atmospheric hydrogen pressure overnight. The mixture is then filtered and concentrated. The crude product can be purified by silica gel chromatography (dichloromethane/ethanol mixtures) or preparative reversed-phase HPLC (acetonitrile/water mixtures).

20

25 Alternatively, the reducing agent used can also be iron powder. To this end, the nitro compound is dissolved in acetic acid (0.1 M to 0.5 M solution) and, at 90°C, six equivalents of iron powder and water (0.3 to 0.5 times the volume of the acetic acid) are added a little at a time over a period of 10-15 min. After a further 30 min at 90°C, the mixture is filtered and the filtrate is concentrated. The residue is worked up by extraction with ethyl acetate and 2N aqueous sodium hydroxide solution. The organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. The crude product can be purified by silica gel chromatography (dichloromethane/ethanol mixtures) or preparative reversed-phase HPLC (acetonitrile/water mixtures).

30

The following starting materials were prepared in an analogous manner:

**IV-1. 1-[4-amino-2-(trifluoromethyl)phenyl]-2-pyrrolidinone**

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

5 HPLC (method 4):  $rt$  = 2.98 min

**IV-2. 4-[4-amino-2-(trifluoromethyl)phenyl]-3-morpholinone**

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

10 HPLC (method 4):  $rt$  = 2.54 min.

**IV-3. 4-(4-amino-2-chlorophenyl)-3-morpholinone**

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

HPLC (method 4):  $rt$  = 1.96 min.

15 **IV-4. 4-(4-amino-2-methylphenyl)-3-morpholinone**

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

HPLC (method 4):  $rt$  = 0.71 min.

**IV-5. 5-amino-2-(3-oxo-4-morpholinyl)benzotrile**

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

HPLC (method 4):  $rt$  = 1.85 min.

**IV-6. 1-(4-amino-2-chlorophenyl)-2-pyrrolidinone**

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

25 HPLC (method 4):  $rt$  = 2.27 min.

**IV-7. 4-(4-amino-2,6-dimethylphenyl)-3-morpholinone**

starting from 2-fluoro-1,3-dimethyl-5-nitrobenzene (Bartoli et al., J. Org. Chem., 1975, 40, 872):

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

HPLC (method 4):  $rt$  = 0.77 min.

**IV-8. 4-(2,4-diaminophenyl)-3-morpholinone**

starting from 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene:

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

HPLC (method 4):  $rt$  = 0.60 min.

**IV-9. 4-(4-amino-2-chlorophenyl)-2-methyl-3-morpholinone**

starting from 2-methyl-3-morpholinone (Pfeil, E.; Harder, U.; Angew. Chem. 1967, 79, 188):

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 241 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 2.27 min.

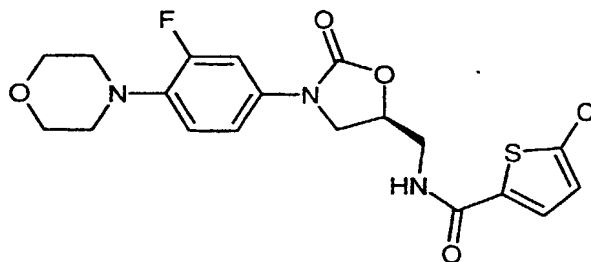
**IV-10. 4-(4-amino-2-chlorophenyl)-6-methyl-3-morpholinone**

starting from 6-methyl-3-morpholinone (EP 350 002):

- 10 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 241 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 2.43 min.

**Synthesis Examples**

The Examples 1 to 13, 17 to 19 and 36 to 57 below refer to process variant [A].

5 **Example 1****Preparation of 5-chloro-N-[[[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophenecarboxamide**

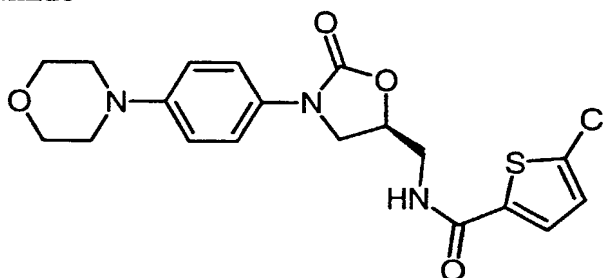
10

(5S)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-one (preparation see S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. **1996**, 39, 673) (0.45 g, 1.52 mmol), 5-chlorothiophene-2-carboxylic acid (0.25 g, 1.52 mmol) and 15 1-hydroxy-1H-benzotriazole hydrate (HOBT) (0.3 g, 1.3 equivalents) are dissolved in 9.9 ml of DMF. 0.31 g (1.98 mmol, 1.3 equivalents) of N<sup>ε</sup>-(3-dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimide (EDCI) are added, and 0.39 g (0.53 ml, 3.05 mmol, 2 equivalents) of diisopropylethylamine (DIEA) are added dropwise at room temperature. The mixture is stirred at room temperature overnight. 2 g of silica gel 20 are added, and the mixture is evaporated to dryness under reduced pressure. The residue is chromatographed on silica gel using a toluene/ethyl acetate gradient. This gives 0.412 g (61.5% of theory) of the target compound of melting point (m.p.) 197°C.

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.29 (starting material = 0.0);

25 MS (DCI) 440.2 (M+H), Cl pattern;

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) 2.95 (m, 4H), 3.6 (t, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.8 (dd, 1H), 4.12 (t, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.15-7.2 (m, 3H), 7.45 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.95 (t, 1H).

**Example 2****5-Chloro-N-[(5S)-3-(4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl)-2-thiophenecarboxamide**

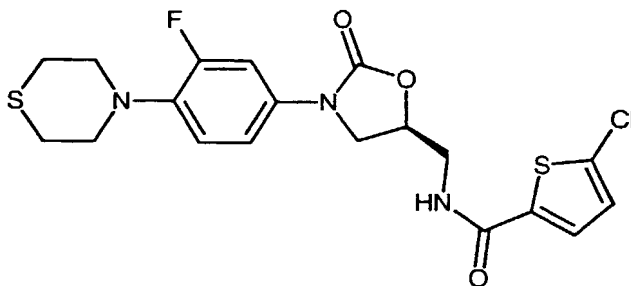
5

is obtained analogously from benzyl 4-morpholinophenylcarbamate via the (5S)-5-(aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-one intermediate (see Example 1).

M.p.: 198°C;

10 IC<sub>50</sub> value = 43 nM;

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.24.

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

20 is obtained analogously from (5S)-5-(aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one (preparation see M. R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. **1996**, 39, 680).

M.p.: 193°C;

Yield: 82%;

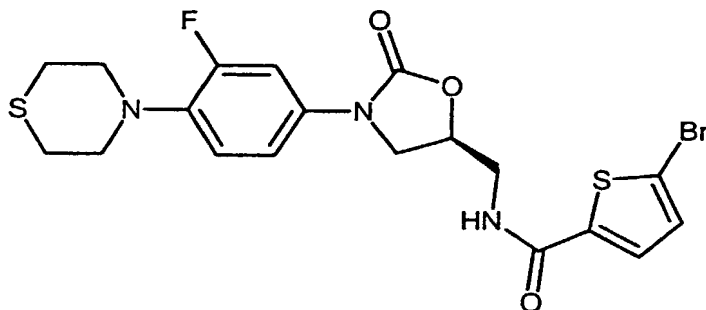
R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.47 (starting material = 0.0).

25

**Example 4**

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

5

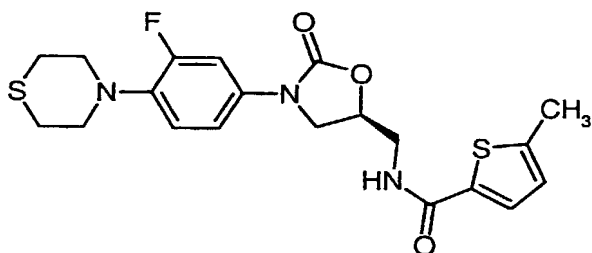


is obtained analogously from 5-bromothiophene-2-carboxylic acid.  
M.p.: 200°C.

10

**Example 5**

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



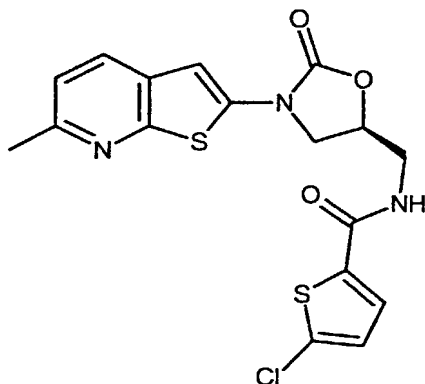
15

is obtained analogously from 5-methylthiophene-2-carboxylic acid.  
M.p.: 167°C.

**Example 6**

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

5



is obtained analogously from (5S)-5-(aminomethyl)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-one (preparation see EP-A-785 200).

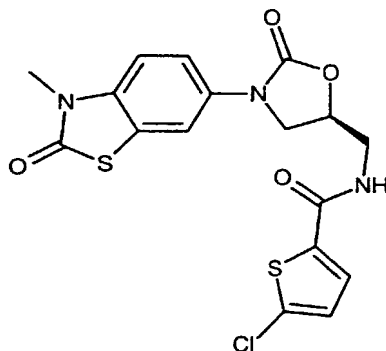
M.p.: 247°C.

10

**Example 7**

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

15



is obtained analogously from 6-[(5S)-5-(aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-one (preparation see EP-A-738 726).

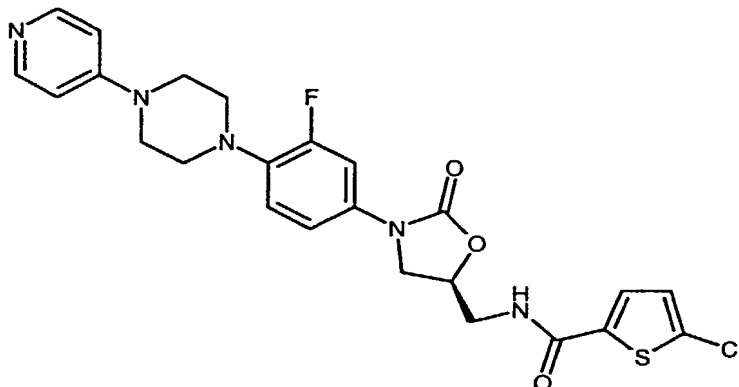
M.p.: 217°C.

20

**Example 8**

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

5



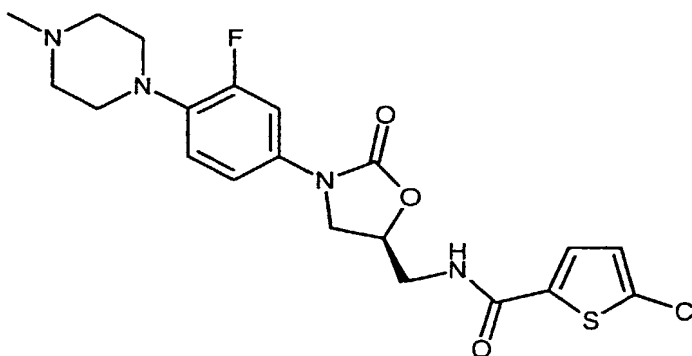
is obtained analogously from (5S)-5-(aminomethyl)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-1,3-oxazolidin-2-one (preparation analogously to J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727).

10 MS (ESI) 516 (M+H),Cl pattern.

**Example 9**

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

15



is obtained analogously from (5S)-5-(aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one.

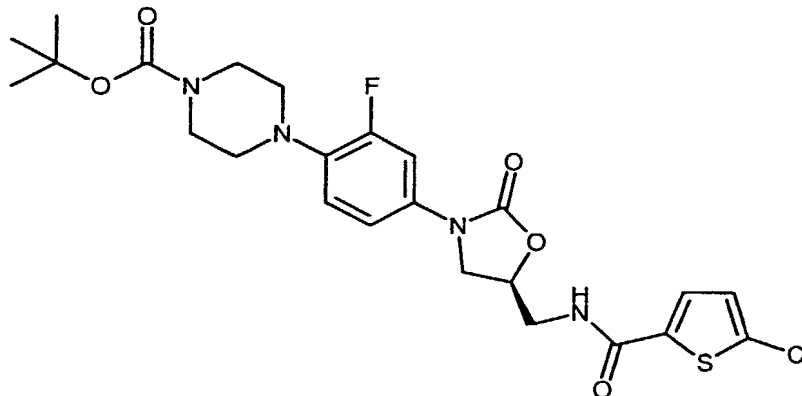
20



**Example 10**

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

5



is obtained analogously from (5S)-5-(aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one (preparation see WO-A-93/23384, which has already been cited).

10

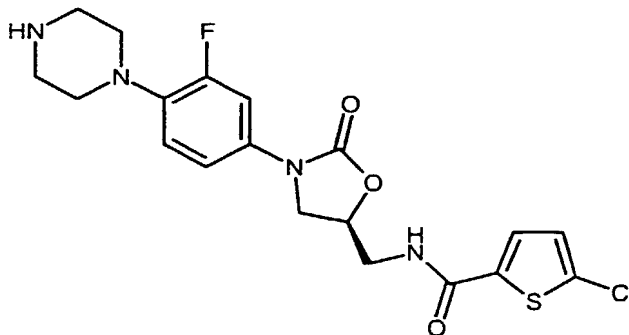
M.p.: 184°C;

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.42.

**Example 11**

15

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



is obtained by reacting Example 12 with trifluoroacetic acid in methylene chloride.

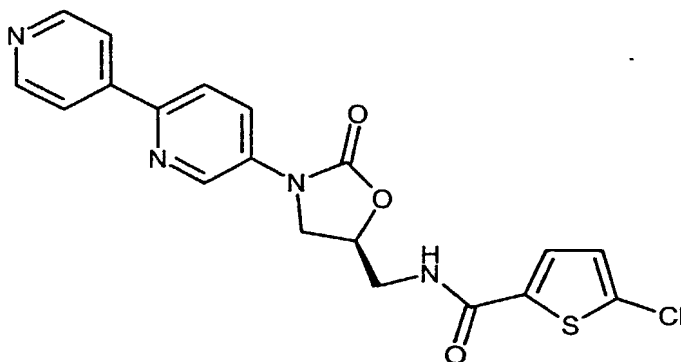
20

IC<sub>50</sub> value = 140 nM;

$^1\text{H-NMR}$  [ $d_6$ -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).

5 **Example 12**

**5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(2,4'-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophenecarboxamide**



10

is obtained analogously from (5S)-5-aminomethyl-3-(2,4'-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-one (preparation see EP-A-789 026).

$R_f$  ( $\text{SiO}_2$ , ethyl acetate/ethanol 1:2) = 0.6;

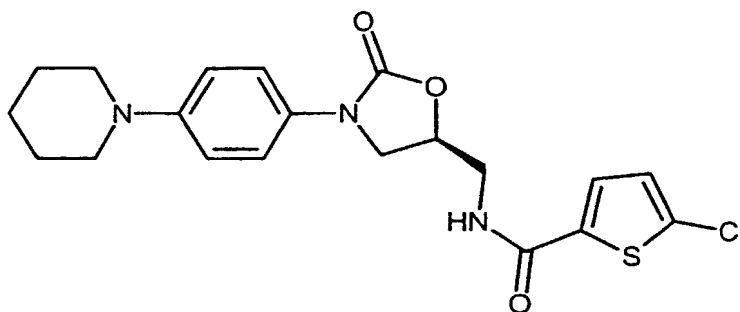
MS (ESI) 515 (M+H), Cl pattern.

15

**Example 13**

**5-Chloro-N-[[[(5S)-2-oxo-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophenecarboxamide**

20



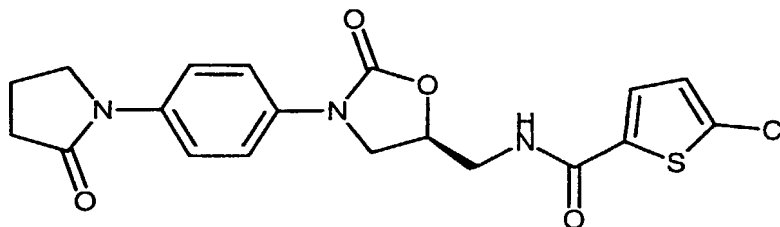
is obtained from 5-(hydroxymethyl)-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-one (preparation see DE 2708236) after mesylation, reaction with potassium phthalimide, hydrazinolysis and reaction with 5-chlorothiophene-2-carboxylic acid.

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, ethyl acetate/toluene 1:1) = 0.31;

5 m.p. 205°C.

### Example 17

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



15 Analogously to the known synthesis scheme (see S.J. Brickner et al., J. Med. Chem. **1996**, 39, 673), 1-(4-aminophenyl)pyrrolidin-2-one (preparation see Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 209) gives, after reaction with benzyloxycarbonyl chloride, followed by reaction with *R*-glycidyl butyrate, mesylation, reaction with potassium phthalimide, hydrazinolysis in methanol and reaction with 5-chlorothiophene-2-carboxylic acid, finally 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide. The 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide obtained in this manner has an IC<sub>50</sub> value of 4 nM (test method for the IC<sub>50</sub> value according to Example A-1.a.1 described above) "determination of the inhibition of factor Xa".

M.p.: 229°C;

25  $R_f$  value (SiO<sub>2</sub>, toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.05 (starting material: = 0.0);

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

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-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).

30

The individual steps of the synthesis of Example 17 described above with the respective precursors are as follows:

5 At -20°C, 4 g (22.7 mmol) of 1-(4-aminophenyl)pyrrolidin-2-one and 3.6 ml (28.4 mmol) of N,N-dimethylaniline in 107 ml of tetrahydrofuran are admixed slowly with 4.27 g (25.03 mmol) of benzyl chloroformate. The mixture is stirred at -20°C for 30 minutes and then allowed to warm to room temperature. 0.5 l of ethyl acetate are added, and the organic phase is washed with 0.5 l of saturated NaCl solution. The organic phase is separated off and dried with MgSO<sub>4</sub>, and the solvent is evaporated  
10 under reduced pressure. The residue is triturated with diethyl ether and filtered off with suction. This gives 5.2 g (73.8% of theory) of benzyl 4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbamate as light-beige crystals of melting point 174°C.

15 At -10°C and under argon, 1.47 g (16.66 mmol) of isoamyl alcohol in 200 ml of tetrahydrofuran are admixed dropwise with 7.27 ml of a 2.5 M solution of n-butyllithium (BuLi) in hexane, a further 8 ml of BuLi solution being required for the added indicator N-benzylidenebenzylamine to change colour. The mixture is stirred at -10°C for 10 minutes and cooled to -78°C, and a solution of 4.7 g (15.14 mmol) of benzyl 4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbamate is added slowly.  
20 Another 4 ml of n-BuLi solution are then added until the colour of the indicator changes to pink. The mixture is stirred at -78°C for 10 minutes, 2.62 g (18.17 mmol) of *R*-glycidyl butyrate are added and the mixture is stirred at -78°C for another 30 minutes.

25 Overnight, the mixture is allowed to warm to room temperature, 200 ml of water are added and the THF fraction is evaporated under reduced pressure. The aqueous residue is extracted with ethyl acetate and the organic phase is dried with MgSO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure. The residue is triturated with 500 ml of diethyl ether and the precipitated crystals are filtered off with suction under reduced  
30 pressure.

This gives 3.76 g (90% of theory) of (5*R*)-5-(hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one of melting point 148°C, with an R<sub>f</sub> value (SiO<sub>2</sub>, toluene/ethyl acetate 1:1) of 0.04 (starting material = 0.3).

35

At 0°C, 3.6 g (13.03 mmol) of (5R)-5-(hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one and 2.9 g (28.67 mmol) of triethylamine are initially charged with stirring in 160 ml of dichloromethane. 1.79 g (15.64 mmol) of methanesulphonyl chloride are added with stirring, and the mixture is stirred at 5 0°C for 1.5 hours and then at room temperature for 3 h.

The reaction mixture is washed with water and the aqueous phase is reextracted with methylene chloride. The combined organic extracts are dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated. The residue (1.67 g) is then dissolved in 70 ml of acetonitrile, admixed with 10 2.62 g (14.16 mmol) of potassium phthalimide and stirred in a closed vessel at 180°C in a microwave oven for 45 minutes.

The mixture is filtered off from insoluble residues, the filtrate is evaporated under reduced pressure and the residue (1.9 g) is dissolved in methanol and admixed with 15 0.47 g (9.37 mmol) of hydrazine hydrate. The mixture is boiled for 2 hours, cooled, admixed with saturated sodium bicarbonate solution and extracted six times with a total of 2 l of methylene chloride. The combined organic extracts of the crude (5S)-5-(aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one are dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure.

The end product, 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide, is prepared by dissolving 0.32 g (1.16 mmol) of the (5S)-5-(aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one prepared above, 5-chlorothiophene-2-carboxylic acid (0.19 g; 1.16 mmol) and 1-hydroxy-1H-benzotriazole hydrate (HOBT) (0.23 g, 1.51 mmol) in 25 7.6 ml of DMF. 0.29 g (1.51 mmol) of N<sup>ε</sup>-(3-dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimide (EDCI) are added, and 0.3 g (0.4 ml; 2.32 mmol, 2 equivalents) of diisopropylethylamine (DIEA) are added dropwise at room temperature. The mixture is stirred at room temperature overnight.

The mixture is evaporated to dryness under reduced pressure and the residue is dissolved in 3 ml of DMSO and chromatographed on an RP-MPLC using an acetonitrile/water/0.5% TFA gradient. From the appropriate fractions, the acetonitrile fraction is evaporated and the precipitated compound is filtered off with suction. This 35 gives 0.19 g (39% of theory) of the target compound.

The following compounds were prepared in an analogous manner:

**Example 18**

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

Analogously to Example 17, 4-pyrrolidin-1-yl-aniline (Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 151) gives the compound 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide.

IC<sub>50</sub>=40 nM;

m.p.: 216°C;

R<sub>f</sub> value (SiO<sub>2</sub>, toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.31 [starting material: = 0.0].

15 **Example 19**

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

20 Analogously, N,N-diethylphenyl-1,4-diamine (US-A-2 811 555; 1955) gives the compound 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide.

IC<sub>50</sub>=270 nM;

m.p.: 181°C;

25 R<sub>f</sub> value (SiO<sub>2</sub>, toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.25 [starting material: = 0.0].

**Example 36**

30 **5-Chloro-N-((5S)-3-[2-methyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**

starting from 2-methyl-4-(4-morpholinyl)aniline (J.E.LuValle et al. *J.Am.Chem.Soc.* **1948**, *70*, 2223):

MS (ESI): m/z (%) = 436 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl pattern;

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

35 IC<sub>50</sub>: 1.26 μM

**Example 37**

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

5 starting from 3-chloro-4-(4-morpholinyl)aniline (H.R.Snyder *et al. J.Pharm.Sci.* 1977, 66, 1204):

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 456 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl<sub>2</sub> pattern;

HPLC (method 2):  $rt$  (%) = 4.31 (100).

IC<sub>50</sub>: 33 nM

10

**Example 38**

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

15 starting from 4-(4-morpholinylsulphonyl)aniline (Adams *et al. J.Am.Chem.Soc.* 1939, 61, 2342):

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

HPLC (method 3):  $rt$  (%) = 4.07 (100).

IC<sub>50</sub>: 2 μM

20

**Example 39**

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

25 starting from 4-(1-azetidinylsulphonyl)aniline:

MS (DCI, NH<sub>3</sub>):  $m/z$  (%) = 473 ( $[M+NH_4]^+$ , 100), Cl pattern;

HPLC (method 3):  $rt$  (%) = 4.10 (100).

IC<sub>50</sub>: 0.84 μM

30

**Example 40**

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

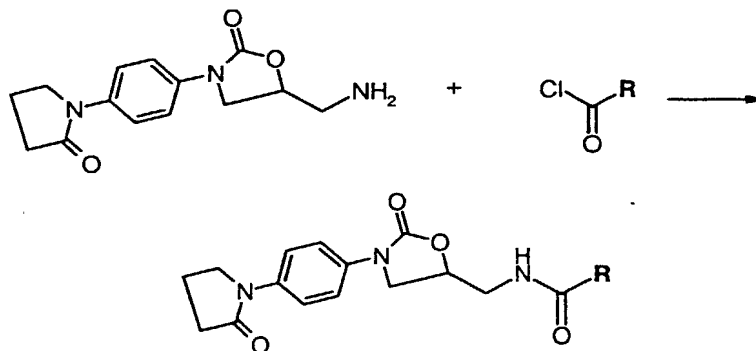
35 starting from 4-amino-*N,N*-dimethylbenzenesulphonamide (I.K.Khanna *et al. J.Med.Chem.* 1997, 40, 1619):

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

HPLC (method 3):  $t_r$  (%) = 4.22 (100).

IC<sub>50</sub>: 90 nM

5 **General method for the acylation of 5-(aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one with carbonyl chlorides.**



10 Under argon and at room temperature, an about 0.1 molar solution of 5-(aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one (from Example 45) (1.0 eq.) and absolute pyridine (about 6 eq.) in absolute dichloromethane is added dropwise to the appropriate acid chloride (2.5 eq.). The mixture is stirred at room temperature for about 4 h, and about 5.5 eq of PS-trisamine (Argonaut Technologies) are then added. The suspension is stirred gently  
 15 for 2 h, diluted with dichloromethane/DMF (3:1) and then filtered (the resin is washed with dichloromethane/DMF) and the filtrate is concentrated. If appropriate, the product that is obtained is purified by preparative RP-HPLC.

The following compounds were prepared in an analogous manner:

20

**Example 41**

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

25

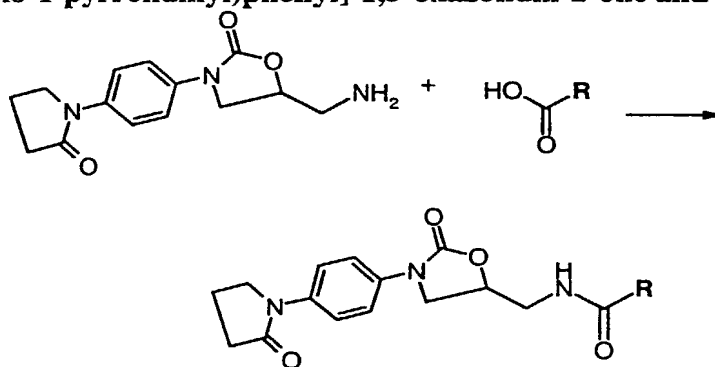
LC-MS (method 6):  $m/z$  (%) = 386 (M+H, 100);

LC-MS:  $t_r$  (%) = 3.04 (100).

IC<sub>50</sub>: 1.3  $\mu$ M



**General method for preparing acyl derivatives starting from 5-(aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one and carboxylic acids**



5 The appropriate carboxylic acid (about 2 eq.) and a mixture of absolute dichloromethane/DMF (about 9:1) are added to 2.9 eq. of resin-bonded carbodiimide (PS-carbodiimide, Argonaut Technologies). The mixture is shaken gently at room temperature for about 15 min, 5-(aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one (from Example 45) (1.0 eq.) is then added and the mixture is  
 10 shaken overnight, after which the resin is filtered off (and washed with dichloromethane), and the filtrate is concentrated. If appropriate, the resulting product is purified by preparative RP-HPLC.

The following compounds were prepared in an analogous manner:

15

**Example 42**

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

20

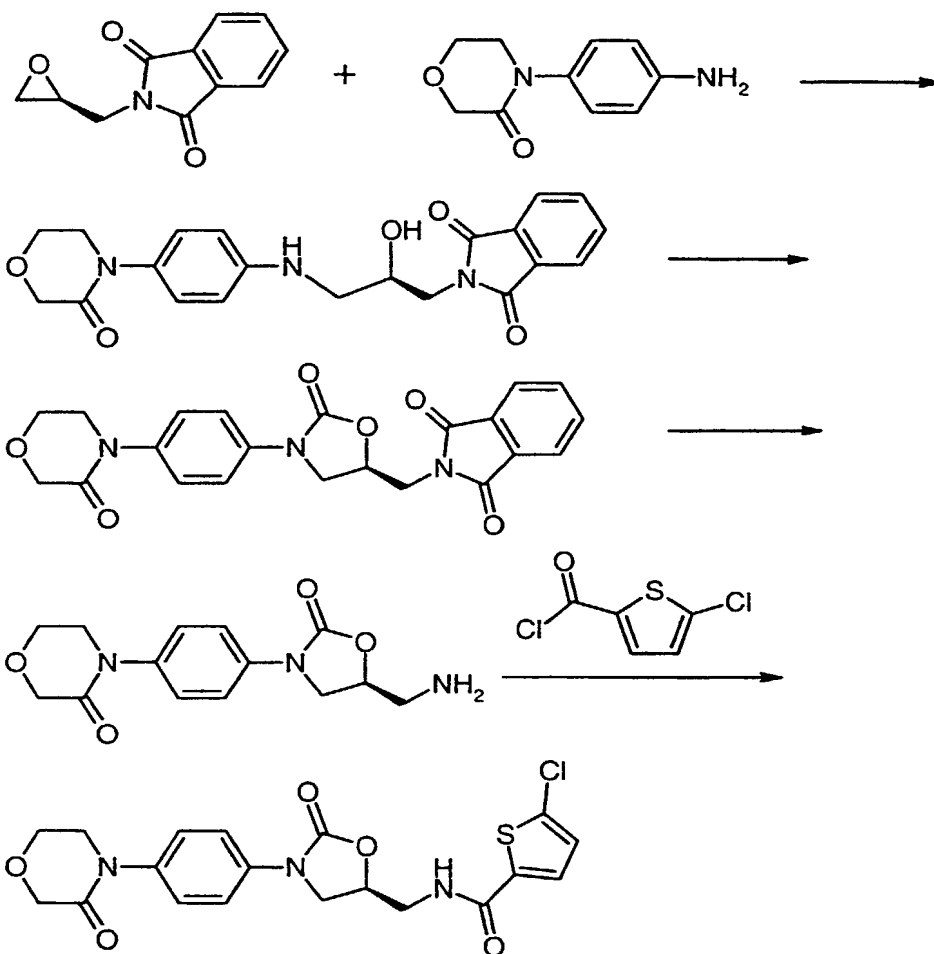
LC-MS:  $m/z$  (%) = 400 (M+H, 100);  
 LC-MS (method 6):  $rt$  (%) = 3.23 (100).  
 IC<sub>50</sub>: 0.16  $\mu$ M

**Example 43**

25

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

LC-MS :  $m/z$  (%) = 466 (M+H, 100);  
 LC-MS (method 5):  $rt$  (%) = 3.48 (78).

IC<sub>50</sub>: 0.014 μM**Example 44****5** **5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**

10

**15** **a) 2-((2R)-2-Hydroxy-3-[[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino]propyl)-1H-indole-1,3(2H)-dione:**

A suspension of 2-[(2S)-2-oxiranylmethyl]-1H-indole-1,3(2H)-dione (A. Gutcait *et al. Tetrahedron Asym.* **1996**, 7, 1641) (5.68 g, 27.9 mmol) and 4-(4-aminophenyl)-3-morpholinone (5.37 g, 27.9 mmol) in ethanol/water (9:1, 140 ml) is refluxed for

14 h (the precipitate dissolves, after some time again formation of a precipitate). The precipitate (desired product) is filtered off, washed three times with diethyl ether and dried. The combined mother liquors are concentrated under reduced pressure and, after addition of a second portion of 2-[(2*S*)-2-oxiranylmethyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione (2.84 g, 14.0 mmol), suspended in ethanol/water (9:1, 70 ml) and refluxed for 13 h (the precipitate dissolves, after some time again formation of a precipitate). The precipitate (desired product) is filtered off, washed three times with diethyl ether and dried. Total yield: 10.14 g, 92% of theory.

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

HPLC (method 3):  $rt$  (%) = 3.34 (100).

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

Under argon and at room temperature, *N,N'*-carbonyldiimidazole (2.94 g, 18.1 mmol) and dimethylaminopyridine (a catalytic amount) are added to a suspension of the amino alcohol (3.58 g, 9.05 mmol) in tetrahydrofuran (90 ml). The reaction suspension is stirred at 60°C for 12 h (the precipitate dissolves, after some time again formation of a precipitate), admixed with a second portion of *N,N'*-carbonyldiimidazole (2.94 g, 18.1 mmol) and stirred at 60°C for another 12 h. The precipitate (desired product) is filtered off, washed with tetrahydrofuran and dried. The filtrate is concentrated under reduced pressure and further product is purified by flash chromatography (dichloromethane/methanol mixtures). Total yield: 3.32 g, 87% of theory.

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

HPLC (method 4):  $rt$  (%) = 3.37 (100).

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

At room temperature, methylamine (40% strength in water, 10.2 ml, 0.142 mol) is added dropwise to a suspension of the oxazolidinone (4.45 g, 10.6 mmol) in ethanol (102 ml). The reaction mixture is refluxed for 1 h and concentrated under reduced pressure. The crude product is used without further purification for the next reaction.

Under argon and at 0°C, 5-chlorothiophene-2-carbonyl chloride (2.29 g, 12.7 mmol) is added dropwise to a solution of the amine in pyridine (90 ml). Ice-cooling is removed and the reaction mixture is stirred at room temperature for 1 h and admixed with water. Dichloromethane is added and the phases are separated, and the aqueous phase is then extracted with dichloromethane. The combined organic phases are dried (sodium sulphate), filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product is purified by flash chromatography (dichloromethane/methanol mixtures). Total yield: 3.92 g, 86% of theory.

M.p: 232-233°C;  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sup>6</sup>, 200 MHz): 9.05-8.90 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.93-4.75 (m, 1H), 4.27-4.12 (m, 3H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.91-3.79 (dd, *J* = 6.1 Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H);  
MS (ESI): *m/z* (%) = 436 ([M+H]<sup>+</sup>, 100, Cl pattern);  
HPLC (method 2): *rt* (%) = 3.60 (100);  
[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = -38° (c 0.2985, DMSO); ee: 99%.  
IC<sub>50</sub>: 0.7 nM

The following compounds were prepared in an analogous manner:

20

#### Example 45

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

25 MS (ESI): *m/z* (%) = 831 ([2M+H]<sup>+</sup>, 100), 416 ([M+H]<sup>+</sup>, 66);  
HPLC (method 3): *rt* (%) = 3.65 (100).  
IC<sub>50</sub>: 4.2 nM

#### Example 46

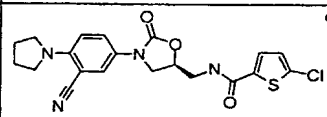
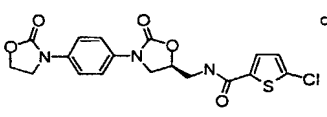
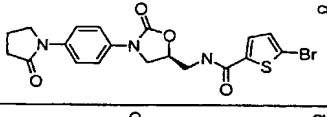
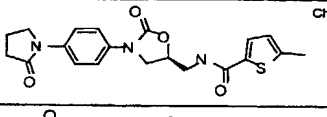
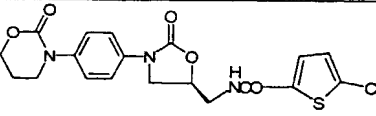
30

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

35 MS (ESI): *m/z* (%) = 480 ([M+H]<sup>+</sup>, 100, Br pattern);  
HPLC (method 3): *rt* (%) = 3.87 (100).  
IC<sub>50</sub>: 0.3 nM



Example No.	Structure	M.p. [°C]	IC <sub>50</sub> [μM]
48		210	0.12
49		234	0.074
50		195	1.15
51		212	1.19
52		160	0.19
53		MS (ESI): m/z (%) = 431 ([M+H] <sup>+</sup> , 100), Cl pattern	0.74

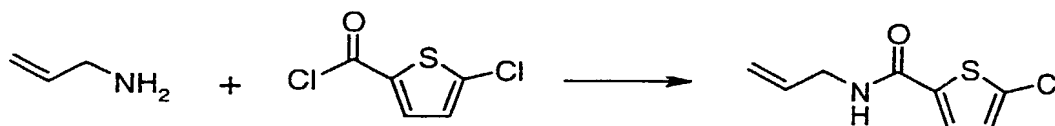
Example No.	Structure	M.p. [°C]	IC <sub>50</sub> [μM]
54	 <p>from 5-amino-2-pyrrolidino-benzonitrile (Grell, W., Hurnaus, R.; Griss, G., Sauter, R.; Rupprecht, E. et al.; J.Med.Chem.1998, 41; 5219)</p>	221	0.13
55	 <p>from 3-(4-amino-phenyl)-oxazolidin-2-one (Artico, M. et al.; Farmaco Ed.Sci. 1969, 24; 179)</p>	256	0.04
56		218	0.004
57		226	0.58
255		228-230	

Examples 20 to 30 and 58 to 139 below refer to process variant [B], and Examples 20 and 21 describe the preparation of precursors.

### Example 20

5

#### Preparation of *N*-allyl-5-chloro-2-thiophenecarboxamide

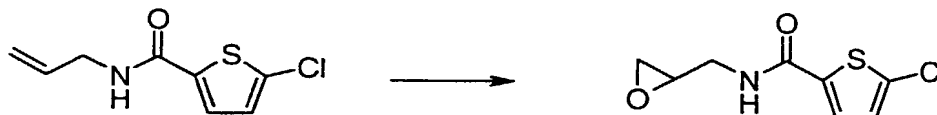


- 10 An ice-cooled solution of 2.63 ml (35 mmol) of allylamine in 14.2 ml of absolute pyridine and 14.2 ml of absolute THF is admixed dropwise with 5-chloro-thiophene-2-carbonyl chloride (7.61 g, 42 mmol). Ice-cooling is removed and the mixture is stirred at room temperature for 3 h and then concentrated under reduced pressure. The residue is admixed with water and the solid is filtered off. The crude product is
- 15 purified by flash chromatography over silica gel (dichloromethane).  
Yield: 7.20 g (99% of theory);  
MS (DCI, NH<sub>4</sub>): *m/z* (%) = 219 (M+NH<sub>4</sub>, 100), 202 (M+H, 32);  
HPLC (method 1): *rt* (%) = 3.96 min (98.9).

20

### Example 21

#### Preparation of 5-chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophenecarboxamide



25

- An ice-cooled solution of 2.0 g (9.92 mmol) of *N*-allyl-5-chloro-2-thiophenecarboxamide in 10 ml of dichloromethane is admixed with meta-chloroperbenzoic acid (3.83 g, about 60% strength). The mixture is stirred overnight, during which it is allowed to warm to room temperature, and is then washed with
- 30 10% sodium hydrogen sulphate solution (three times). The organic phase is washed with saturated sodium bicarbonate solution (twice) and with saturated sodium



chloride solution, dried over magnesium sulphate and concentrated. The product is purified by silica gel chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 1:1).

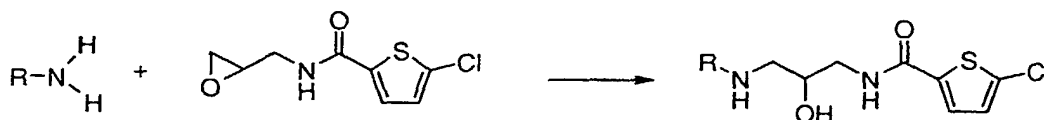
Yield: 837 mg (39% of theory);

MS (DCI, NH<sub>4</sub>): m/z (%) = 253 (M+NH<sub>4</sub>, 100), 218 (M+H, 80);

5 HPLC (method 1): rt (%) = 3.69 min (about 80).

**General method for preparing substituted *N*-(3-amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide derivatives starting from 5-chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophenecarboxamide**

10



At room temperature or at temperatures up to 80°C, 5-chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophenecarboxamide (1.0 eq.) is added a little at a time to a solution of the primary amine or aniline derivative (1.5 to 2.5 eq.) in 1,4-dioxane, 1,4-dioxane/water mixtures or ethanol, ethanol/water mixtures (about 0.3 to 1.0 mol/l). The mixture is stirred for 2 to 6 hours and then concentrated. From the reaction mixture, the product can be isolated by silica gel chromatography (cyclohexane/ethyl acetate mixtures, dichloromethane/methanol mixtures or dichloromethane/methanol/triethylamine mixtures).

15

20

The following compounds were prepared in an analogous manner:

**Example 22**

25

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

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

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

30

**Example 23**

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

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

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

35

**Example 24**

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

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

5 HPLC (method 1):  $rt$  (%) = 4.12 min (100).

**Example 25**

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

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

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

**Example 26**

15 **5-Chloro-N-{3-[3-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl}-2-thiophenecarboxamide**

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

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

20 **Example 58**

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

25 starting from *tert*-butyl 4-aminobenzylcarbamate (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **1997**; 1921-1926):

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

HPLC (method 1):  $rt$  (%) = 4.08 (100).

30 **Example 59**

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

35 starting from *N-tert*-butyloxycarbonyl-1,4-phenylenediamine:

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

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

**Example 60**

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

starting from 1-(4-aminophenyl)-2-pyrrolidinone (*Justus Liebigs Ann. Chem.*; 1955; 596; 204):

10     MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 350 (M+H, 100);

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

**Example 61**

15     **5-Chloro-N-(3-{[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophenecarboxamide**

20     800 mg (3.8 mmol) of 4-(4-amino-2-fluorophenyl)-3-morpholinone and 700 mg (3.22 mmol) of 5-chloro-N-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophenecarboxamide in 15 ml of ethanol and 1 ml of water are heated under reflux for 6 hours. The mixture is concentrated under reduced pressure and treated with ethyl acetate, precipitated crystals are filtered off with suction and the mother liquor is chromatographed giving 276 mg (17% of theory) of the target compound.

25     R<sub>f</sub> (ethyl acetate): 0.25.

**Example 62**

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

starting from aniline:

30     MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 311 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl pattern;

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

**Example 63**

35     **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}propyl)-2-thiophenecarboxamide**

starting from 4-(4-aminophenyl)-3-morpholinone:  
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 410 ( $[M+H]^+$ , 50), CI pattern;  
HPLC (method 3):  $rt$  (%) = 3.58 (100).

5 Example 64

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

starting from *N*-(4-aminophenyl)-*N*-cyclopropylacetamide:  
10 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 408 ( $[M+H]^+$ , 100), CI pattern;  
HPLC (method 3):  $rt$  (%) = 3.77 (100).

Example 65

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

starting from *N*-(4-aminophenyl)-*N*-methylacetamide:  
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 382 (M+H, 100);  
20 HPLC (method 4):  $rt$  = 3.31 min.

Example 66

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

25 starting from 4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)aniline (Bouchet et al.; J.Chem.Soc.Perkin Trans.2; 1974; 449):  
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 378 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 3.55 min.

30 Example 67

**tert-butyl 1-{4-[(3-{{(5-chloro-2-thienyl)carbonyl}amino)-2-hydroxypropyl]-amino]phenyl}-L-prolinate**

35 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 480 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 3.40 min.

**Example 68**

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

5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 437 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 2.39 min.

**Example 69**

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

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 437 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 2.43 min.

15 **Example 70**

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

20 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 408 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 2.43 min.

**Example 71**

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

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 423 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 2.51 min.

**Example 72**

30 5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[3-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-amino)propyl]-2-thiophenecarboxamide

35 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 424 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 2.43 min.

**Example 73**

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

5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 424 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 2.49 min.

**Example 74**

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

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 466 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 3.02 min.

15 **Example 75**

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

20 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 410 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 2.48 min.

**Example 76**

25 **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(2-methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 437 (M+H, 100).  
HPLC (method 5):  $rt$  = 1.74 min.

**Example 77**

30 **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl}-amino}propyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 448 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 3.30 min.

35

**Example 78**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl}-amino}propyl)-2-thiophenecarboxamide**

5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 462 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 3.50 min.

**Example 79**

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

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 444 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 3.26 min.

15 **Example 80**

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

20 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 478 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 3.37 min.

**Example 81**

25 **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{3-methyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-propyl)-2-thiophenecarboxamide**

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

**Example 82**

30 **5-Chloro-N-(3-{{3-cyano-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 435 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 3.10 min.

35

**Example 83**

**5-Chloro-N-(3-{{3-chloro-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophenecarboxamide**

5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 414 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 2.49 min.

**Example 84**

10 **5-Chloro-N-(3-{{3-chloro-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophenecarboxamide**

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

15 **Example 85**

**5-Chloro-N-(3-{{3,5-dimethyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophenecarboxamide**

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

**Example 86**

25 **N-(3-{{3-(Aminocarbonyl)-4-(4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

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

**Example 87**

30

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{3-methoxy-4-(4-morpholinyl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophenecarboxamide**

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

35



Example 88

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

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

Example 89

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

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

15 Example 90

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

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

Example 91

25 **5-Chloro-N-(3-[[3-chloro-4-(2-methyl-5-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino]-2-hydroxypropyl)-2-thiophenecarboxamide**

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

Example 91a

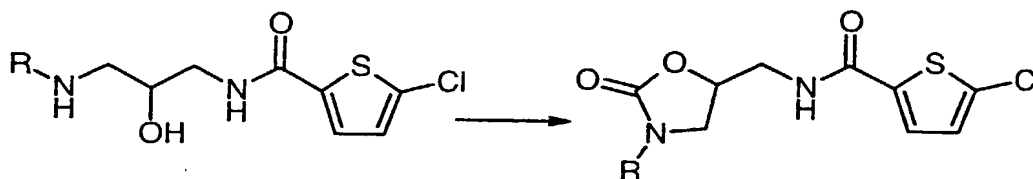
30

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

- 35 starting from 4-(4-amino-benzyl)-3-morpholinone (Surrey et al.; J. Amer. Chem. Soc.; 77; 1955; 633):  
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 424 (M+H, 100);

HPLC (method 4):  $rt = 2.66$  min.

5 **General method for preparing 3-substituted 5-chloro-*N*-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide derivatives starting from substituted *N*-(3-amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide derivatives**



10 At room temperature, carbodiimidazole (1.2 to 1.8 eq.) or a similar phosgene equivalent are added to a solution of the substituted *N*-(3-amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide derivative (1.0 eq.) in absolute THF (about 0.1 mol/l). At room temperature or, if appropriate, at elevated temperature (up to 70°C), the mixture is stirred for 2 to 18 h and then concentrated under reduced pressure. The product can be purified by silica gel chromatography  
15 (dichloromethane/methanol mixtures or cyclohexane/ethyl acetate mixtures).

The following compounds were prepared in an analogous manner:

20 **Example 27**

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

MS (DCI, NH<sub>4</sub>):  $m/z$  (%) = 372 (M+Na, 100), 351 (M+H, 45);

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

25

**Example 28**

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

30 MS (DCI, NH<sub>4</sub>):  $m/z$  (%) = 362 (M+H, 42), 145 (100);

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

**Example 29**

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

5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 376 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 4.12 min

**Example 30**

10 **5-Chloro-N-({3-[3-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 376 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 4.17 min

15 **Example 92**

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

starting from Example 58:

20 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 488 (M+Na, 23), 349 (100);  
HPLC (method 1):  $rt$  (%) = 4.51 (98.5).

**Example 93**

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

starting from Example 59:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 493 (M+Na, 70), 452 (M+H, 10), 395 (100);  
HPLC (method 1):  $rt$  (%) = 4.41 (100).

30

**Example 94**

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

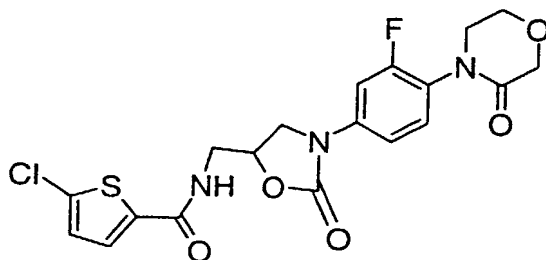
35 starting from Example 60:

MS (DCI, NH<sub>3</sub>):  $m/z$  (%) = 393 (M+NH<sub>4</sub>, 100);

HPLC (method 3):  $t_r$  (%) = 3.97 (100).

### Example 95

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



10 260 mg (0.608 mmol) of 5-chloro-N-(3-{{3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}-amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophenecarboxamide (from Example 61), 197 mg (1.22 mmol) of carbonylimidazole and 7 mg of dimethylaminopyridine in 20 ml of dioxane are boiled under reflux for 5 hours. 20 ml of acetonitrile are then added, and the mixture is stirred in a closed vessel in a microwave oven at 180°C for 30 minutes.  
15 The solution is concentrated using a rotary evaporator and chromatographed on an RP-HPLC column. This gives 53 mg (19% of theory) of the target compound.

20 *NMR* (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 3.6-3.7 (m, 4H), 3.85 (dd, 1H), 3.95 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 7.19 (d, 1H, thiophene), 7.35 (dd, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H, thiophene), 8.95 (t, 1H, CONH).

### Example 96

25 **5-Chloro-N-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**

starting from Example 62:

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

HPLC (method 3):  $t_r$  (%) = 4.39 (100).

IC<sub>50</sub>: 2  $\mu$ M

30

**Example 97**

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

5 starting from Example 63:

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

HPLC (method 3):  $rt$  (%) = 3.89 (100).

IC<sub>50</sub>: 1.4 nM

10 **Example 98**

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

starting from Example 64:

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

HPLC (method 3):  $rt$  (%) = 4.05 (100).

IC<sub>50</sub>: 50 nM

**Example 99**

20

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

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

HPLC (method 4):  $rt$  = 3.66 min.

25

**Example 100**

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

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

HPLC (method 4):  $rt$  = 3.77 min.

**Example 101**

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

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

HPLC (method 4):  $rt$  = 5.13 min.

**Example 102**

5

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

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

HPLC (method 4):  $rt$  = 2.51 min.

10

**Example 103**

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

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

HPLC (method 4):  $rt$  = 2.67 min.

**Example 104**

20

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

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 434 (M+H, 40), 452 (M+H+H<sub>2</sub>O, 100), 475 (M+H+MeCN, 60);

HPLC (method 4):  $rt$  = 3.44 min.

25

**Example 105**

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

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

HPLC (method 4):  $rt$  = 3.54 min.

**Example 106**

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

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

**Example 107**

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

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

15 **Example 108**

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

20 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 492 (M+H, 100);  
HPLC (method 5):  $rt$  = 4.35 min.

**Example 109**

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

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

**Example 110**

30 **5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophenecarboxamide**

35 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 474 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 4.63 min.

**Example 111**

5 **5-Chloro-N-({3-[4-(2-methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**  
 MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);  
 HPLC (method 4): rt = 2.56 min.

**Example 112**

10 **5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**  
 MS (ESI): m/z (%) = 488 (M+H, 100);  
 HPLC (method 4): rt = 3.64 min.

15 **Example 113**

**5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**  
 MS (ESI): m/z (%) = 470 (M+H, 100);  
 20 HPLC (method 4): rt = 3.41 min.

**Example 114**

25 **5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**  
 MS (ESI): m/z (%) = 504 (M+H, 100);  
 HPLC (method 4): rt = 3.55 min.

**Example 115**

30 **5-Chloro-N-({3-[3-methyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**  
 MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);  
 HPLC (method 4): rt = 3.23 min.

35



**Example 116**

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

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

**Example 117**

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

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

15 **Example 118**

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

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

**Example 119**

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

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

**Example 120**

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

35 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 465 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 3.07 min.

**Example 121**

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

5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 452 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 2.86 min.

**Example 122**

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

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 464 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 3.52 min.

15 **Example 123**

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

20 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 451 (M+H, 100);  
HPLC (method 6):  $rt$  = 3.16 min.

**Example 124**

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

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

**Example 125**

30

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

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

**Example 125a****5-Chloro-N-[(2-oxo-3-{4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**

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

HPLC (method 4): rt = 3.25 min.

10 Via epoxide opening with an amine and subsequent cyclization to give the corresponding oxazolidinone, it was also possible to prepare the following compounds:

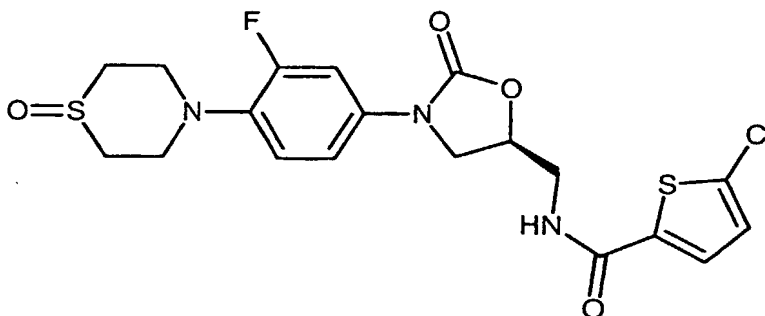
Example No.	Structure	M.p. [°C]	IC <sub>50</sub> [μM]
126		229Z	0.013
127		159	0.0007
		198	0.002
129		196	0.001
130		206	0.0033
130a		194	
131		195	0.85
132		206	0.12

Example No.	Structure	M.p. [°C]	IC <sub>50</sub> [μM]
133		217	0.062
134	 from 1-(4-amino-phenyl)- piperidin-3-ol (Tong, L.K.J. et al.; J.Amer.Chem.Soc 1960; 82, 1988).	207	0.48
135		202	1.1
136	 	239	1.2
137	 	219	0.044
138		95	0.42
139		217	1.7

Examples 14 to 16 below are working examples for the optional oxidation step.

**Example 14**

- 5 **5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1-oxo-1[lambda]<sup>4</sup>,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**



- 10 At 0°C, 5-chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide (0.1 g, 0.22 mmol) from Example 3 in methanol (0.77 ml) is added to a solution of sodium periodate (0.05 g, 0.23 mmol) in water (0.54 ml), and the mixture is stirred at 0°C for 3 h. 1 ml of DMF is then added, and the mixture is stirred at RT for 8 h. After addition of a further
- 15 50 mg of sodium periodate, the mixture is once more stirred at RT overnight. The mixture is then admixed with 50 ml of water, and the insoluble product is filtered off with suction. Washing with water and drying gives 60 mg (58% of theory) of crystals.

M.p.: 257°C;

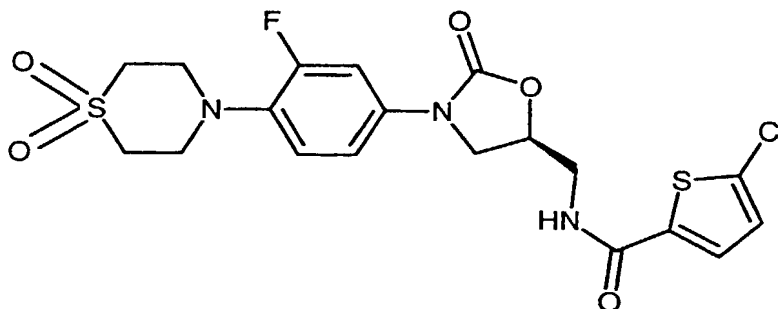
- 20  $R_f$  (silica gel, toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.54 (starting material = 0.46);

$IC_{50}$  value = 1.1  $\mu$ M;

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

**Example 15****Preparation of 5-chloro-N-(((5S)-3-[4-(1,1-dioxo-1[lambda]<sup>6</sup>,4-thiazinan-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**

5



5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide from Example 3 (0.1 g, 0.22 mmol) in 3.32 ml of a mixture of 1 part of water and 3 parts of acetone is admixed with 80 mg (0.66 mmol) of N-methylmorpholine N-oxide (NMO) and 0.1 ml of a 2.5% strength solution of osmium tetroxide in 2-methyl-2-propanol. The mixture is stirred at room temperature overnight, and another 40 mg of NMO are added. The mixture is stirred for a further night and then poured into 50 ml of water and extracted three times with ethyl acetate. The organic phase gives, after drying and concentrating, 23 mg and the aqueous phase, after removal of the insoluble solid by filtration with suction, 19 mg (in total 39% of theory) of the target compound.

15

M.p.: 238°C;

R<sub>f</sub> (toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.14 (starting material = 0.46);

20

IC<sub>50</sub> value = 210 nM;MS (DCI): 505 (M+NH<sub>4</sub>), Cl pattern.**Example 16**

25

**5-Chloro-N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide N-oxide**

is obtained by treating 5-chloro-N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide from Example 1 with the magnesium salt of monoperoxyphthalic acid.

30

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

The Examples 31 to 35 and 140 to 147 below refer to the optional amidination step.

5 **General method for preparing amidines and amidine derivatives starting from cyanomethylphenyl-substituted 5-chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide derivatives**

10 The cyanomethylphenyl-substituted 5-chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide derivative in question (1.0 eq.) is, together with triethylamine (8.0 eq.), stirred at RT in a saturated solution of hydrogen sulphide in pyridine (about 0.05 – 0.1 mol/l) for one to two days. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate (EtOAc) and washed with 2 N hydrochloric acid. The organic phase is dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure.

15 The crude product is dissolved in acetone (0.01-0.1 mol/l) and admixed with methyl iodide (40 eq.). The reaction mixture is stirred at room temperature (RT) for 2 to 5 h and then concentrated under reduced pressure.

20 The residue is dissolved in methanol (0.01-0.1 mol/l) and, to prepare the unsubstituted amidines, admixed with ammonium acetate (3 eq.) and ammonium chloride (2 eq.). To prepare the substituted amidine derivatives, primary or secondary amines (1.5 eq.) and acetic acid (2 eq.) are added to the methanolic solution. After 5-30 h, the solvent is removed under reduced pressure and the residue is purified by chromatography over an RP8 silica gel column (water/acetonitrile 9/1-1/1 + 0.1% trifluoroacetic acid).

25

The following compounds were prepared in an analogous manner:

30 **Example 31:**

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

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

HPLC (method 4): rt = 2.63 min

35

**Example 32:**

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

5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 419 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 2.61 min

**Example 33:**

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

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 463 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 2.70 min

15

**Example 34:**

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

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

**Example 35:**

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

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

30 **Example 140**

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

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



**Example 141**

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

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

**Example 142**

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

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

15 **Example 143**

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

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

**Example 144**

25 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(cyclopentylamino)-2-iminoethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**

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

**Example 145**

30

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

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

35

**Example 146**

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

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 469 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 2.83 min

**Example 147**

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

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 470 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 2.84 min

- 15 Examples 148 to 151 below refer to the removal of Boc amino protective groups:

**General method for removing Boc protective groups (*tert*-butyloxycarbonyl):**



20

- Aqueous trifluoroacetic acid (TFA, about 90%) is added dropwise to an ice-cooled solution of a *tert*-butyloxycarbonyl-(Boc) protected compound in chloroform or dichloromethane (about 0.1 to 0.3 mol/l). After about 15 min, ice-cooling is removed and the mixture is stirred at room temperature for approximately 2-3 h, and the solution is then concentrated and dried under high vacuum. The residue is taken up in dichloromethane or dichloromethane/methanol and washed with saturated sodium bicarbonate or 1N sodium hydroxide solution. The organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over a little magnesium sulphate and concentrated. If appropriate, purification is carried out by crystallization from ether or ether/dichloromethane mixtures.
- 25
- 30

The following compounds were prepared in an analogous manner from the corresponding Boc-protected precursors:

Le A 34 122-Foreign Countries

- 102 -

**Example 148**

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

5 starting from Example 92:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 349 (M-NH<sub>2</sub>, 25), 305 (100);

HPLC (method 1):  $rt$  (%) = 3.68 (98).

IC<sub>50</sub>: 2.2 μM

10 **Example 149**

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

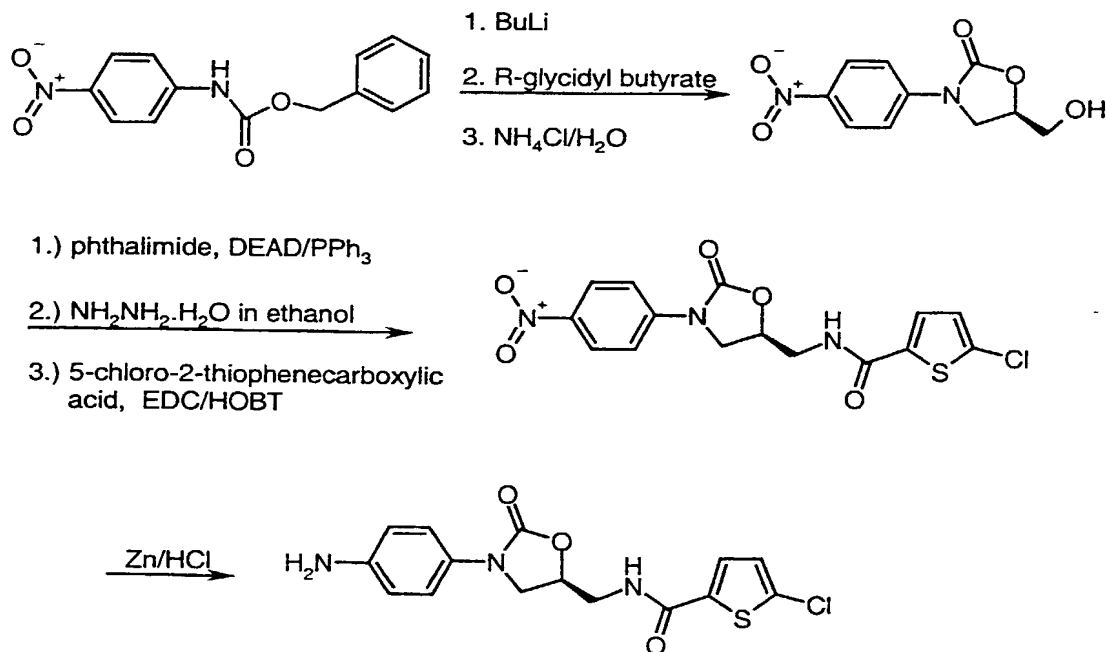
starting from Example 93:

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

HPLC (method 1):  $rt$  (%) = 3.50 (100).

IC<sub>50</sub>: 2 μM

20 An alternative enantiomerically pure synthesis of this compound is shown in the scheme below (cf. also Delalande S.A., DE 2836305,1979; Chem.Abstr. 90, 186926):



**Example 150****5-Chloro-*N*-({3-[4-(glycylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophenecarboxamide**

5 starting from Example 152:  
MS (ES-pos):  $m/z$  (%) = 408 (100);  
HPLC (method 3):  $rt$  (%) = 3.56 (97).  
IC<sub>50</sub>: 2  $\mu$ M

**Example 151****5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one**

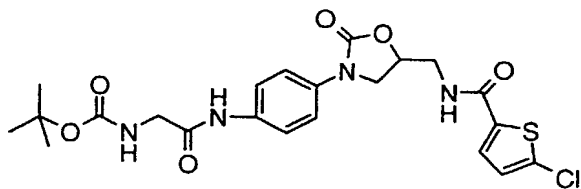
10 starting from Example 60:  
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 276 (M+H, 100);  
15 HPLC (method 3):  $rt$  (%) = 2.99 (100).  
IC<sub>50</sub>: 2  $\mu$ M

The Examples 152 to 166 below refer to the amino group derivatization of aniline- or benzylamine-substituted oxazolidinones using various reagents:

20

**Example 152****5-Chloro-*N*-({3-[4-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-glycylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophenecarboxamide**

25



30 At 0°C, 754 mg (2.1 mmol) of *N*-{[3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophenecarboxamide (from Example 149) are added to a solution of 751 mg (4.3 mmol) of Boc-glycine, 870 mg (6.4 mmol) of HOBT (1-hydroxy-1H-benzotriazole x H<sub>2</sub>O), 1790 mg (4.7 mmol) of HBTU [O-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate] and 1.41 ml (12.9 mmol) of *N*-methylmorpholine in 15 ml of DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1). The

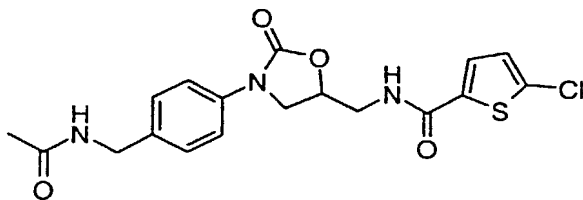
mixture is stirred at room temperature overnight and then diluted with water. The precipitated solid is filtered off and dried. Yield: 894 mg (79.7% of theory);  
 MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 526 (M+NH<sub>4</sub>, 100);  
 HPLC (method 3): rt (%) = 4.17 (97).

5

**Example 153**

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

10



At 0°C, a mixture of 30 mg (0.082 mmol) of *N*-[3-{4-(aminomethyl)phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophene-carboxamide (from Example 148) in 1.5 ml of absolute THF and 1.0 ml of absolute dichloromethane, and 0.02 ml of absolute pyridine is mixed with acetic anhydride (0.015 ml, 0.164 mmol). The mixture is stirred at room temperature overnight. Addition of ether and crystallization affords the product. Yield: 30 mg (87% of theory),  
 MS (ESI): m/z (%) = 408 (M+H, 18), 305 (85);  
 HPLC (method 1): rt (%) = 3.78 (97).  
 IC<sub>50</sub>: 0.6 μM

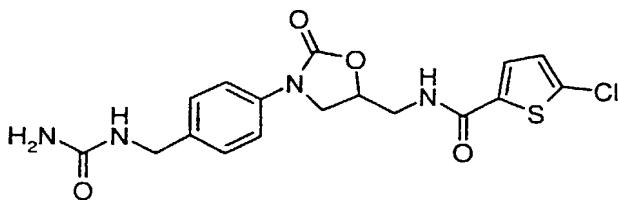
15

20

**Example 154**

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

25



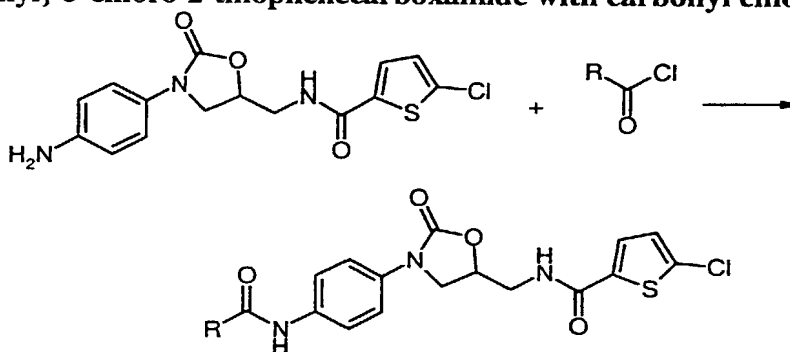
At room temperature, 0.19 ml (0.82 mmol) of trimethylsilylisocyanate are added dropwise to a mixture of 30 mg (0.082 mmol) of *N*-({3-[4-(aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophene-carboxamide (from Example 148) in 1.0 ml of dichloromethane. The mixture is stirred overnight and, after addition of ether, the product is then obtained by filtration. Yield: 21.1 mg (52% of theory),

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

HPLC (method 1):  $r_t$  (%) = 3.67 (83).

IC<sub>50</sub>: 1.3  $\mu$ M

**General method for acylating *N*-{[3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophenecarboxamide with carbonyl chlorides:**



Under argon, an approximately 0.1 molar solution of *N*-{[3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophenecarboxamide (from Example 149) (1.0 eq.) in absolute dichloromethane/pyridine (19:1) is added dropwise to the appropriate acid chloride (2.5 eq.). The mixture is stirred overnight and then admixed with about 5 eq. of PS trisamine (Argonaut Technologies) and 2 ml of absolute dichloromethane. The mixture is stirred gently for 1 h and then filtered off, and the filtrate is concentrated. If appropriate, the products are purified by preparative RP-HPLC.

The following compounds were prepared in an analogous manner:

**Example 155**

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

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

- 106 -

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

IC<sub>50</sub>: 1.2 μM**Example 156**

5

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

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

LC-MS (method 6): rt (%) = 3.87 (100).

10

IC<sub>50</sub>: 1.3 μM**Example 157**

15

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

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

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

IC<sub>50</sub>: 0.73 μM

20

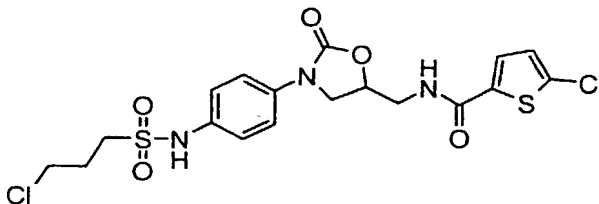
**Example 158****N-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3,5-dimethyl-4-isoxazolecarboxamide**

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

25

IC<sub>50</sub>: 0.46 μM**Example 159**

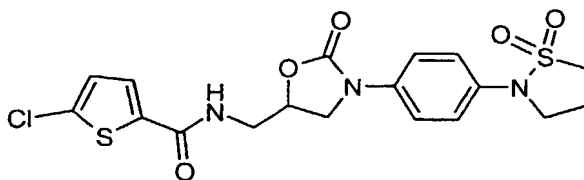
30

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

An ice-cooled solution of 26.4 mg (0.15 mmol) of 3-chloro-1-propanesulphonyl chloride and 0.03 ml (0.2 mmol) of triethylamine in 3.5 ml of absolute dichloromethane is admixed with 35 mg (0.1 mmol) of *N*-{[3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl}-5-chloro-2-thiophene-carboxamide (from Example 149).  
5 After 30 min, ice-cooling is removed and the mixture is stirred at room temperature overnight, and 150 mg (about 5.5 eq.) of PS-trisamine (Argonaut Technologies) and 0.5 ml of dichloromethane are then added. The suspension is stirred gently for 2 h and filtered (the resin is washed with dichloromethane/methanol), and the filtrate is concentrated. The product is purified by preparative RP-HPLC. Yield: 19.6 mg (40%  
10 of theory),  
LC-MS:  $m/z$  (%) = 492 (M+H, 100);  
LC-MS (method 5):  $rt$  (%) = 3.82 (91).  
IC<sub>50</sub>: 1.7  $\mu$ M

15 **Example 160**

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



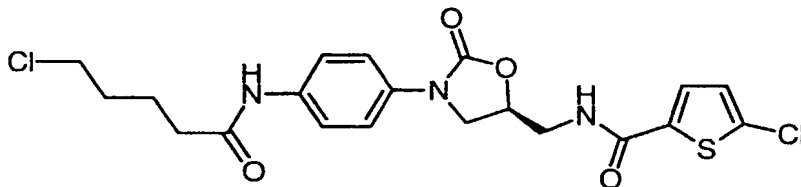
20

A mixture of 13.5 mg (0.027 mmol) of 5-chloro-*N*-{[3-(4-[(3-chloropropyl)sulphonyl]amino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophene-carboxamide (from Example 159) and 7.6 mg (0.055 mmol) of potassium carbonate in 0.2 ml of DMF is heated at 100°C for 2 h. After cooling, the mixture is diluted with dichloromethane and washed with water. The organic phase is dried and concentrated. The residue is purified by preparative thin-layer chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol, 95:5). Yield: 1.8 mg (14.4% of theory),  
25 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 456 (M+H, 15), 412 (100);  
30 LC-MS (method 4):  $rt$  (%) = 3.81 (90).  
IC<sub>50</sub>: 0.14  $\mu$ M



**Example 161****5-Chloro-N-(((5S)-3-{4-[(5-chloropentanoyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**

5

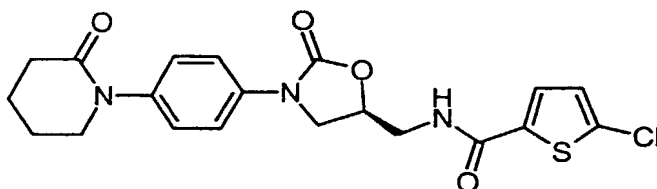


0.5 g (1.29 mmol) of N-[[[(5S)-3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide (from Example 149) is dissolved in 27 ml of tetrahydrofuran and admixed with 0.2 g (1.29 mmol) of 5-chlorovaleryl chloride and 0.395 ml (2.83 mmol) of triethylamine. The mixture is concentrated under reduced pressure and chromatographed over silica gel using a toluene/ethyl acetate=1:1 -> ethyl acetate gradient. This gives 315 mg (52% of theory) of a solid. M.p.: 211°C.

15

**Example 162****5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-piperidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**

20



Under inert conditions, 5 ml of DMSO are admixed with 30 mg of NaH (60% in paraffin oil), and the mixture is heated at 75°C for 30 min, until the evolution of gas has ceased. A solution of 290 mg (0.617 mmol) of 5-chloro-N-[[[(5S)-3-{4-[(5-chloropentanoyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide (from Example 161) in 5 ml of methylene chloride is then added dropwise, and the mixture is stirred at room temperature overnight. The reaction is terminated and the mixture is poured into 100 ml of water and extracted with ethyl

25

acetate. The evaporated organic phase is chromatographed on an RP-8 column and the product is eluted with acetonitrile/water. This gives 20 mg (7.5% of theory) of the target compound.

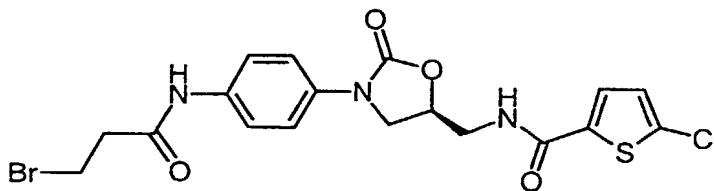
M.p.: 205°C;

5 *NMR* (300 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1.85 (m,4H), 2.35 (m,2H), 3.58 (m,4H), 3.85 (m,1H), 4.2 (t,1H), 4.82 (m,1H), 7.18 (d,1H,thiophene), 7.26 (d,2H), 7.5 (d,2H), 2.68 (d,1H,thiophene), 9.0 (t,1H,CONH).

IC<sub>50</sub>: 2.8 nM

10 **Example 163**

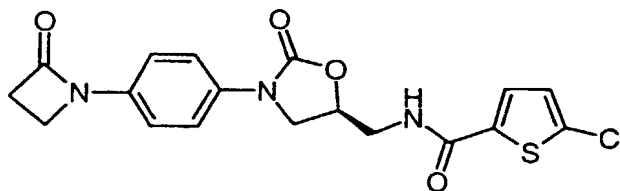
**5-Chloro-N-(((5S)-3-[4-[(3-bromopropionyl)amino]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**



is obtained in an analogous manner from Example 149.

**Example 164**

20 **5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-azetidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**



is obtained in an analogous manner by cyclization of the open-chain bromopropionyl compound from Example 163 using NaH/DMSO.

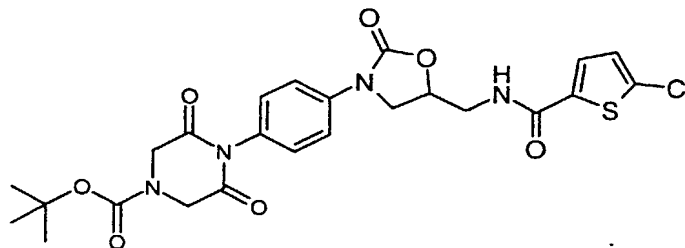
MS (ESI): *m/z* (%) = 406 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl pattern.

IC<sub>50</sub>: 380 nM

**Example 165**

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

5



10

A solution of 199 mg (0.85 mmol) of Boc-iminodiacetic acid, 300 mg (2.2 mmol) of HOBT, 0.66 ml (6 mmol) of *N*-methylmorpholine and 647 mg (1.7 mmol) of HBTU is admixed with 300 mg (0.85 mmol) of *N*-{[3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl}-5-chloro-2-thiophene-carboxamide in 6 ml of a mixture of DMF and dichloromethane (1:1). The mixture is stirred overnight, diluted with dichloromethane and then washed with water, saturated ammonium chloride solution, saturated sodium bicarbonate solution, water and saturated sodium chloride solution. The organic phase is dried over magnesium sulphate and concentrated. The crude product is purified by silica gel chromatography (dichloromethane/methanol 98:2). Yield: 134 mg (29% of theory);

15

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

HPLC (method 3):  $t_r$  (%) = 4.39 (90).

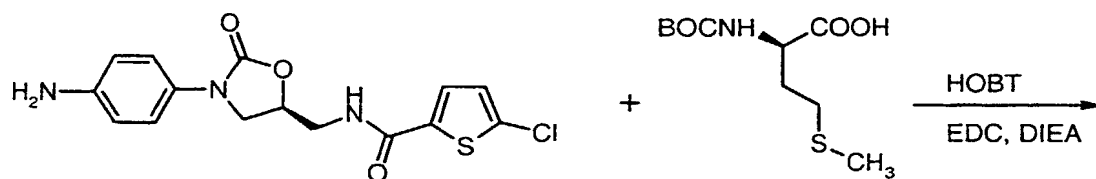
20

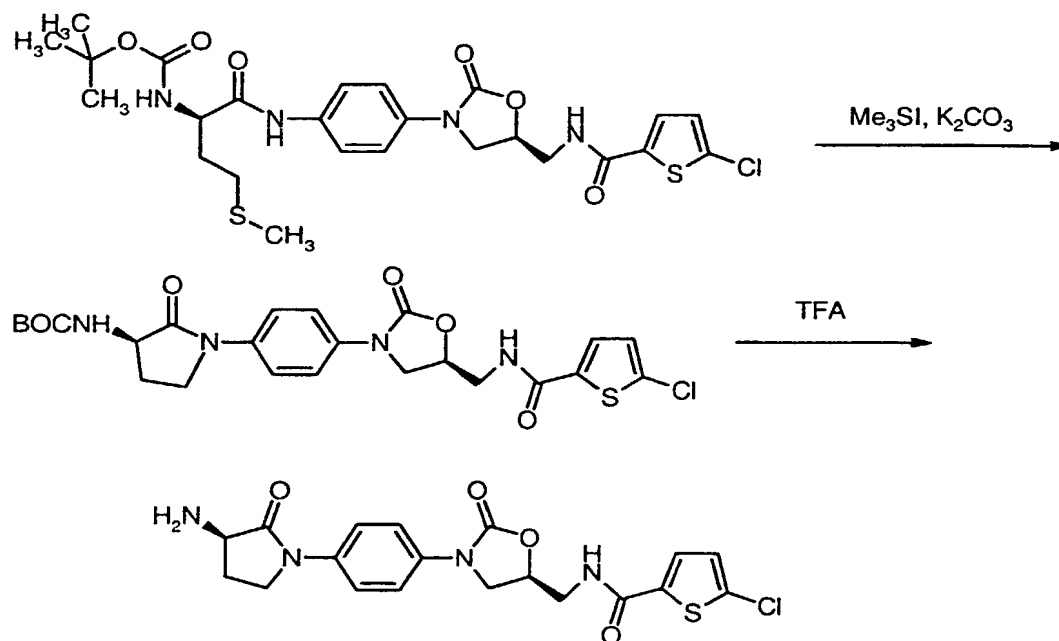
IC<sub>50</sub>: 2  $\mu$ M

**Example 166**

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

25





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

5

429 mg (1.72 mmol) of N-BOC-D-methionine, 605 mg (1.72 mmol) of N-[[[(5S)-3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide, and 527 mg (3.44 mmol) of HOBT hydrate are dissolved in 35 ml of DMF and admixed with 660 mg (3.441 mmol) of EDCI hydrochloride and then dropwise with 689 mg (5.334 mmol) of N-ethyl-diisopropylamine. The mixture is stirred at room temperature for two days. The resulting suspension is filtered off with suction and the residue is washed with DMF. The combined filtrates are admixed with a little silica gel, concentrated under reduced pressure and chromatographed over silica gel using a toluene -> T10EA7 gradient. This gives 170 mg (17% of theory) of the target compound of melting point 183°C.

10

15

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, toluene/ethyl acetate=1:1):0.2.

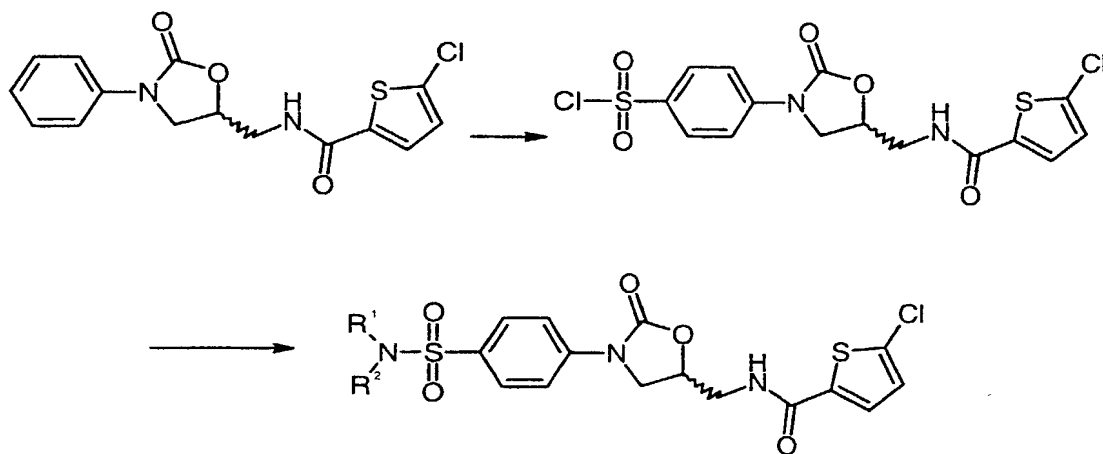
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ=1.4 (s,1H,BOC), 1.88-1.95 (m,2H), 2.08 (s,3H,SMe), 2.4-2.5 (m,2H, partially obscured by DMSO), 3.6 (m,2H), 3.8 (m,1H), 4.15 (m,2H), 4.8 (m,1H), 7.2 (1H, thiophene), 7.42 (d, part of an AB system, 2H), 7.6 (d, part of an AB system, 2H), 7.7 (d, 1H, thiophene), 8.95 (t,1H, CH<sub>2</sub>NHCO), 9.93 (bs,1H,NH).

20



The Examples 167 to 170 below refer to the introduction of sulphonamide groups in phenyl-substituted oxazolidinones:

5 **General method for preparing substituted sulphonamides starting from 5-chloro-*N*-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**



10 Under argon and at 5°C, 5-chloro-*N*-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide (from Example 96) is added to chlorosulphonic acid (12 eq.). The reaction mixture is stirred at room temperature for 2 h and then poured into ice-water. The resulting precipitate is filtered off, washed with water and dried.

15 Under argon and at room temperature, the precipitate is then dissolved in tetrahydrofuran (0.1 mol/l) and admixed with the appropriate amine (3 eq.), triethylamine (1.1 eq.) and dimethylaminopyridine (0.1 eq.). The reaction mixture is stirred for 1-2 h and then concentrated under reduced pressure. The desired product is purified by flash chromatography (dichloromethane/methanol mixtures).

20

The following compounds were prepared in an analogous manner:

**Example 167**

25 **5-Chloro-*N*-[(2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinylsulphonyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**

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

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

IC<sub>50</sub>: 0.5 μM

**Example 168**

5

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

MS (ESI): m/z (%) = 499 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl pattern;

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

10

**Example 169**

**5-Chloro-N-[(2-oxo-3-[4-(1-piperidinylsulphonyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl]-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 484 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl pattern;

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

**Example 170**

20

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

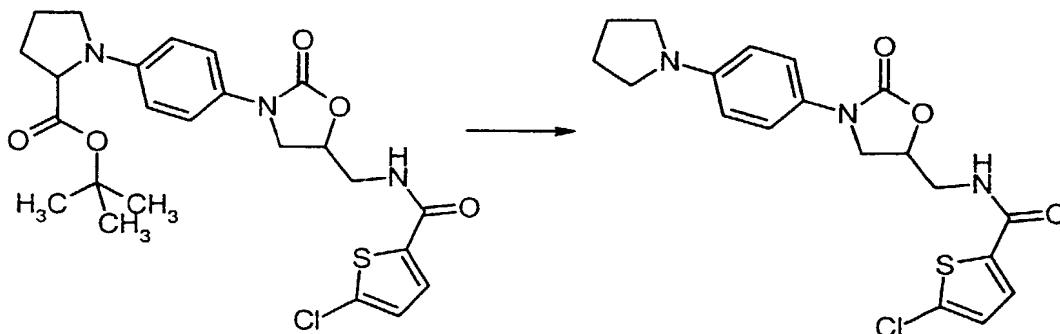
MS (ESI): m/z (%) = 500 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl pattern;

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

25

**Example 171**

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



30

780 mg (1.54 mmol) of tert-butyl 1-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}phenyl}prolinate are dissolved in 6 ml of dichloromethane and 9 ml of trifluoroacetic acid, and the mixture is stirred at 40°C  
5 for two days. The reaction mixture is then concentrated and stirred with ether and 2N aqueous sodium hydroxide solution. The aqueous phase is concentrated and stirred with ether and 2N hydrochloric acid. The organic phase of this extraction is dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude product is chromatographed over silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH/conc. aqu. NH<sub>3</sub> sol. = 100/1/0.1 to 20/1/0.1).

10 This gives 280 mg (40% of theory) of the product.

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

HPLC (method 4): rt = 3.81 min.

15 HPLC parameter and LC-MS parameter for the HPLC and LC-MS data given in the examples above (the unit of the retention time (rt) is minutes):

[1] Column: Kromasil C18, L-R temperature: 30°C, flow rate = 0.75 ml min<sup>-1</sup>,  
20 eluent: A = 0.01 M HClO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, gradient: -> 0.5 min 98%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A

[2] Column: Kromasil C18 60\*2, L-R temperature: 30°C, flow rate = 0.75 ml min<sup>-1</sup>,  
eluent: A = 0.01 M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, gradient: -> 0.5 min 90%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A

25 [3] Column: Kromasil C18 60\*2, L-R temperature: 30°C, flow rate = 0.75 ml min<sup>-1</sup>,  
eluent: A = 0.005 M HClO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, gradient: -> 0.5 min 98%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A

30 [4] Column: Symmetry C18 2.1x150 mm, column oven: 50°C, flow rate = 0.6 ml min<sup>-1</sup>, eluent: A = 0.6 g 30% strength HCl/ l of water, B = CH<sub>3</sub>CN, gradient: 0.0 min 90%A -> 4.0 min 10%A ->9 min 10%A



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

5 Column Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ , temperature: 40°C, flow rate = 0.5 ml min<sup>-1</sup>, eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% formic acid, eluent B = water + 0.1% formic acid, gradient: 0.0 min 10% A -> 4 min 90% A -> 6 min 90% A

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

10 Column Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ , temperature: 40°C, flow rate = 0.5 ml min<sup>-1</sup>, eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% formic acid, eluent B = water + 0.1% formic acid, gradient: 0.0 min 10% A -> 4 min 90% A -> 6 min 90% A

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

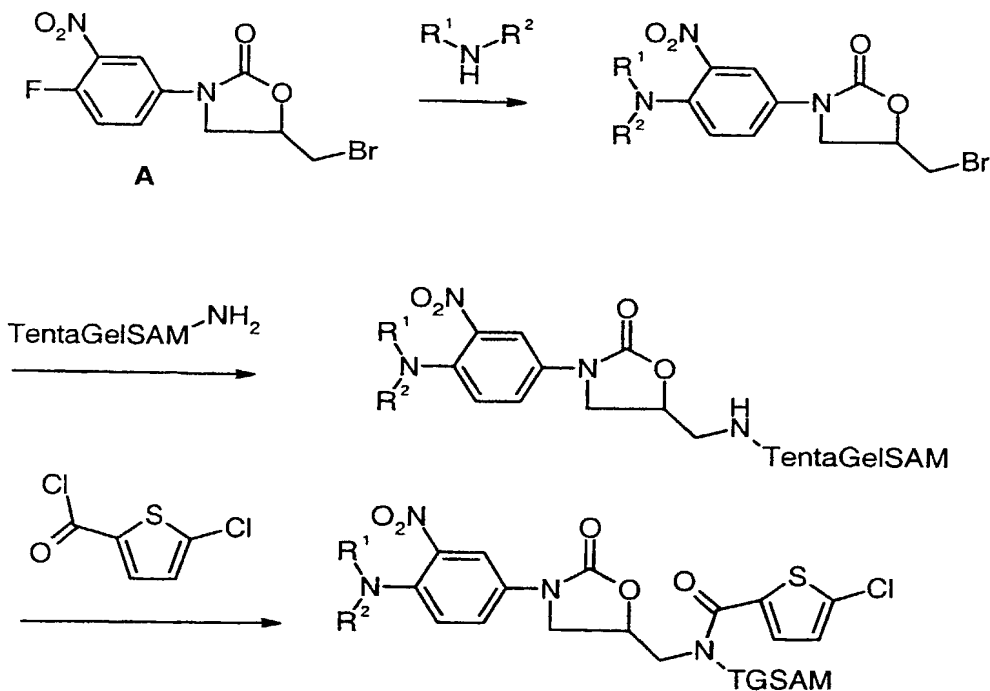
15 Column Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ , temperature: 40°C, flow rate = 0.5 ml min<sup>-1</sup>, eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% formic acid, eluent B = water + 0.1% formic acid, gradient: 0.0 min 5% A -> 1 min 5% A -> 5 min 90% A -> 6 min 90% A

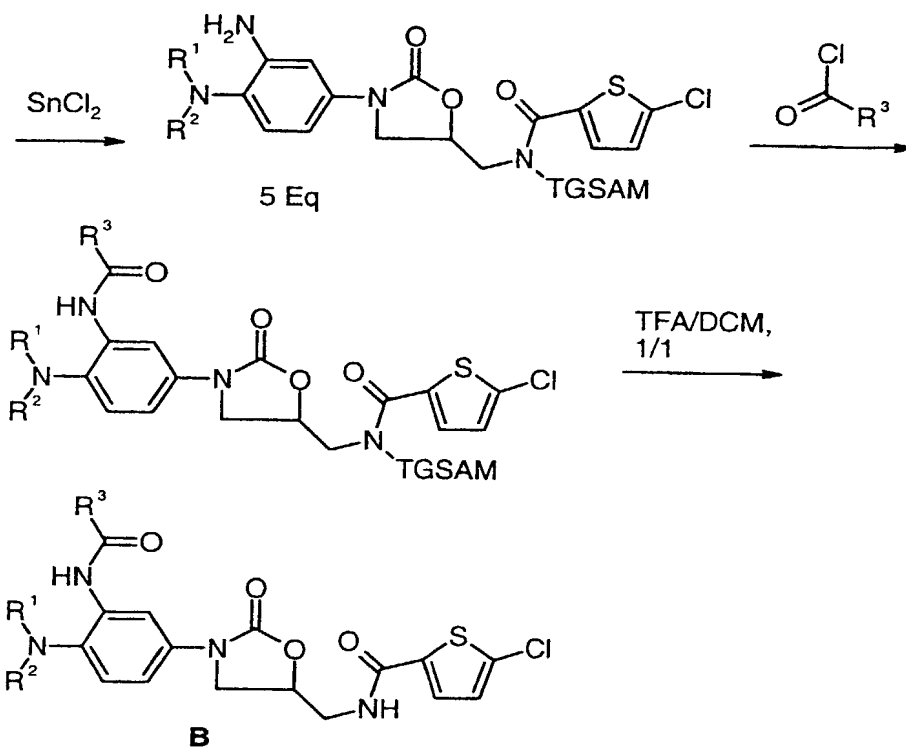
**General method for preparing oxazolidinones of the general formula B by solid-phase-supported synthesis**

20 Reactions with different resin-bonded products were carried out in a set of separated reaction vessels.

25 5-(Bromomethyl)-3-(4-fluoro-3-nitrophenyl)-1,3-oxazolidin-2-one A (prepared from epibromohydrin and 4-fluoro-3-nitrophenyl isocyanate using LiBr/Bu<sub>3</sub>PO in xylene analogously to US 4128654, Ex.2) (1.20 g, 3.75 mmol) and ethyldiisopropylamine (DIEA, 1.91 ml, 4.13 mmol) were dissolved in DMSO (70 ml), admixed with a secondary amine (1.1 eq., amine component 1) and reacted at 55°C for 5 h. TentaGel SAM resin (5.00 g, 0.25 mmol/g) was added to this solution, and the mixture was  
30 reacted at 75°C for 48 h. The resin was filtered, washed repeatedly with methanol (MeOH), dimethylformamide (DMF), MeOH, dichloromethane (DCM) and diethyl ether and dried. The resin (5.00 g) was suspended in dichloromethane (80 ml), admixed with DIEA (10 eq.) and 5-chlorothiophene-2-carbonyl chloride [prepared by reacting 5-chlorothiophene-2-carboxylic acid (5 eq.) and 1-chloro-1-dimethylamino-2-methylpropene (5 eq.) in DCM (20 ml) at room temperature for 15 minutes] and  
35 the mixture was reacted at room temperature for 5 h. The resulting resin was filtered, washed repeatedly with MeOH, DCM and diethyl ether and dried. The resin was then

suspended in DMF/water (v/v 9:2, 80 ml), admixed with  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (5 eq.) and reacted at room temperature for 18 h. The resin was washed repeatedly with MeOH, DMF, water, MeOH, DCM and diethyl ether and dried. This resin was suspended in DCM, admixed with DIEA (10 eq.) and, at  $0^\circ\text{C}$ , with an acid chloride (5 eq. of acid derivative 1), and the mixture was reacted at room temperature overnight. Prior to the reaction, carboxylic acids were converted into the corresponding acid chlorides by reaction with 1-dimethylamino-1-chloro-2-methylpropene (1 eq., based on the carboxylic acid) in DCM at room temperature for 15 min. The resin was washed repeatedly with DMF, water, DMF, MeOH, DCM and diethyl ether and dried. If the acid derivative 1 used was an Fmoc-protected amino acid, the Fmoc protective group was removed in the last reaction step by reaction with piperidine/DMF (v/v, 1/4) at room temperature for 15 minutes, and the resin was washed with DMF, MeOH, DCM and diethyl ether and dried. The products were then removed from the solid phase using trifluoroacetic acid (TFA)/DCM (v/v, 1/1), the resin was filtered off and the reaction solutions were concentrated. The crude products were filtered over silica gel (DCM/MeOH, 9:1) and evaporated, giving a set of products **B**.

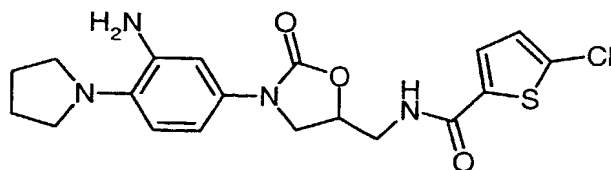




5 Compounds which were prepared by solid-phase-supported synthesis:

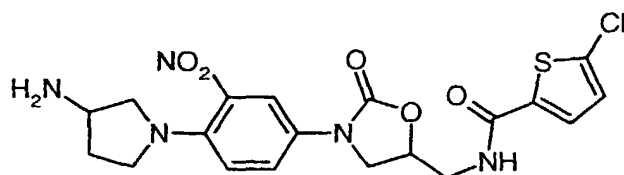
**Example 172**

10 **N-((3-[3-Amino-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**



15 Analogously to the general procedure for preparing the derivatives **B**, 5 g (1.25 mmol) of TentaGel SAM resin were reacted with pyrrolidine as amine derivative 1. The aniline obtained after reduction with  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  was, without any further acylation step, removed from the solid phase and concentrated. The crude product was partitioned between ethyl acetate and  $\text{NaHCO}_3$  solution and the organic phase was salted out using  $\text{NaCl}$ , decanted and evaporated to dryness. This crude



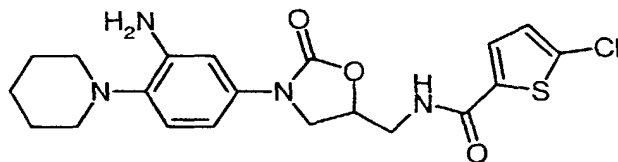


Analogously to the general procedure for preparing the derivatives **B**, 130 mg (32.5  $\mu$ mol) of TentaGel SAM resin were reacted with *tert*-butyl 3-pyrrolidinylcarbamate as amine derivative 1. The nitrobenzene derivative obtained after the acylation with 5-chlorothiophenecarboxylic acid was removed from the solid phase and concentrated. This crude product was purified by reversed phase HPLC using a water/TFA/acetonitrile gradient.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OH): 2.07-2.17, m, 1 H; 2.39-2.49, m, 1 H; 3.21-3.40, m, 2 H; 3.45, dd, 1 H; 3.50-3.60, m, 1 H; 3.67, dd, 1 H; 3.76, dd, 1 H; 3.88-4.00, m, 2 H; 4.14-4.21, t, 1 H; 4.85-4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 7.11, d, 1 H; 7.52, d, 1 H; 7.66, dd, 1 H; 7.93, d, 1 H.

#### Example 175

**N-((3-[3-Amino-4-(1-piperidiny)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

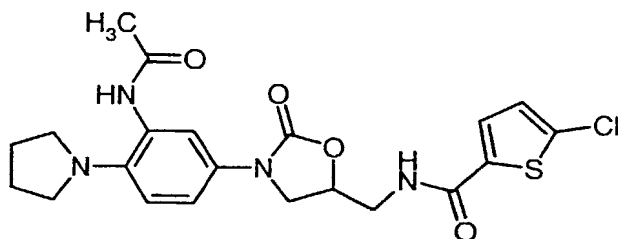


Analogously to the general procedure for preparing the derivatives **B**, 130 mg (32.5  $\mu$ mol) of TentaGel SAM resin were reacted with piperidine as amine derivative 1. The aniline obtained after the reduction was, without any further acylation step, removed from the solid phase and concentrated. This crude product was purified by reversed phase HPLC using a water/TFA/acetonitrile gradient.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OH): 1.65-1.75, m, 2 H; 1.84-1.95, m, 4 H; 3.20-3.28, m, 4 H; 3.68, dd, 1 H; 3.73, dd, 1 H; 3.90, dd, 1 H; 4.17, dd, 1 H; 4.80-4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.05, dd, 1 H; 7.30-7.38, m, 2 H; 7.50, d, 1 H.

**Example 176****N-({3-[3-(Acetylamino)-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

5



10

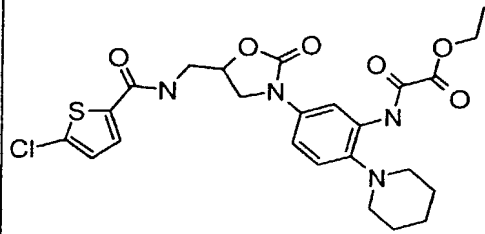
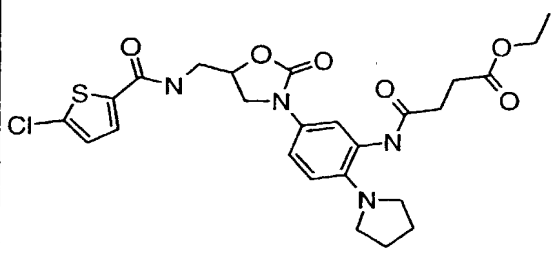
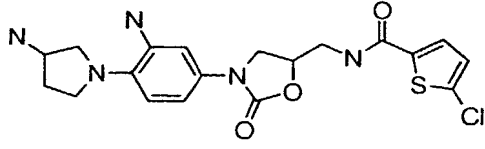
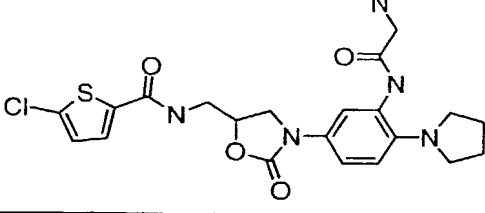
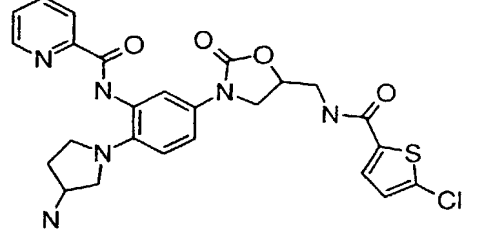
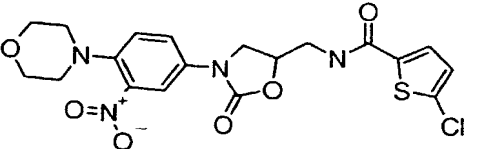
Analogously to the general procedure for preparing the derivatives **B**, 130 mg (32.5  $\mu$ mol) of TentaGel SAM resin were reacted pyrrolidine as amine derivative 1 and acetyl chloride as acid derivative 1. The crude product was partitioned between ethyl acetate NaHCO<sub>3</sub> solution and the organic phase was salted out using NaCl, decanted and evaporated to dryness. This crude product was purified by vacuum flash chromatography over silica gel (dichloromethane/ethyl acetate, 1:1-0:1).

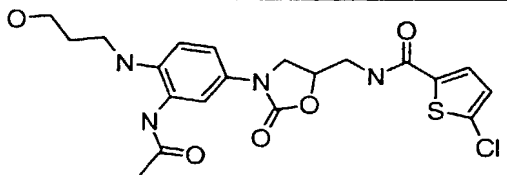
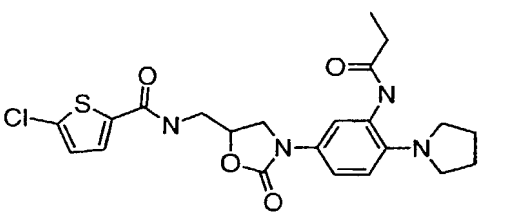
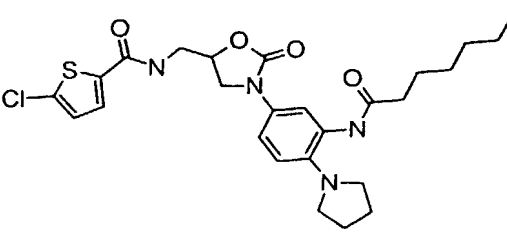
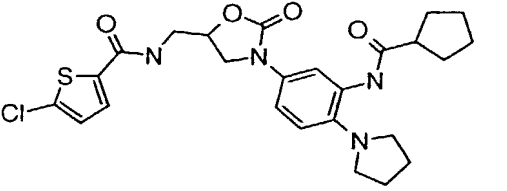
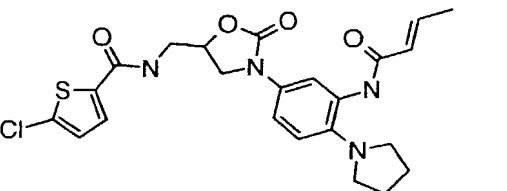
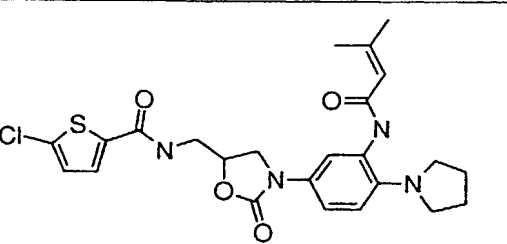
15

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OH): 1.93 – 2.03, br, 4 H; 2.16, s, 3 H; 3.20-3.30, br, 4 H; 3.70, d, 2 H; 3.86, dd, 1H; 4.10, dd, 1 H; 4.14, dd, 1 H; 4.80-4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.07, d, 1 H; 7.31, dd, 1 H; 7.51, d, 1 H; 7.60, d, 1 H.

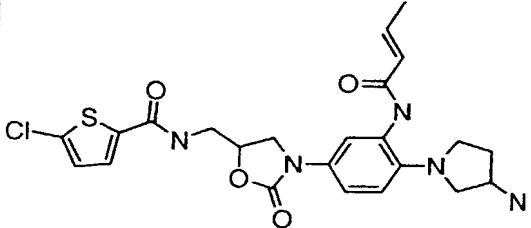
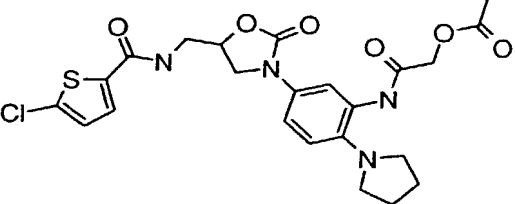
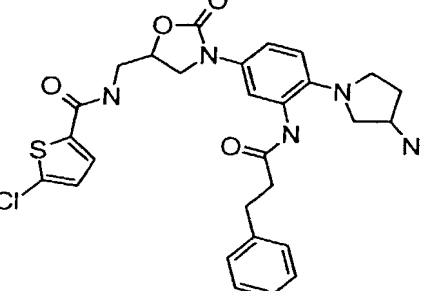
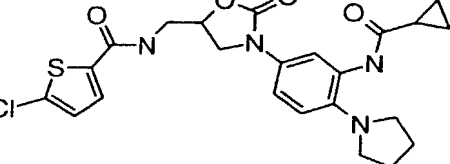
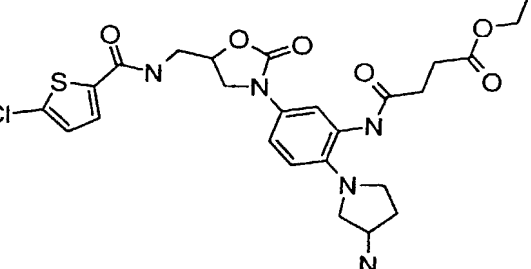
The following compounds were prepared analogously to the general procedure.

Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
177		2.62	79.7
178		2.49	33.7

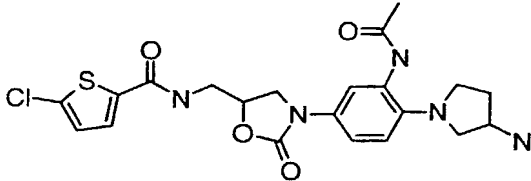
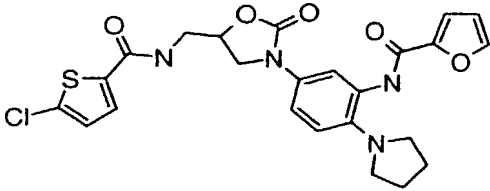
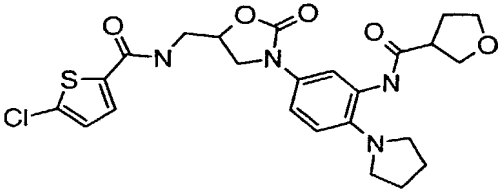
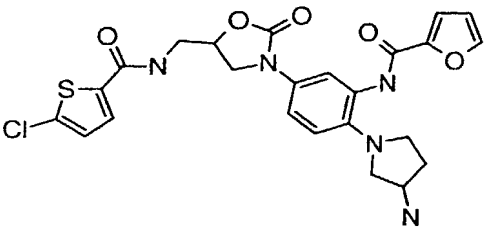
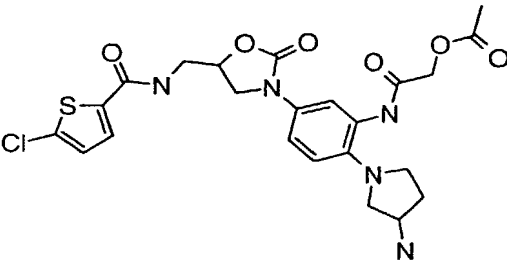
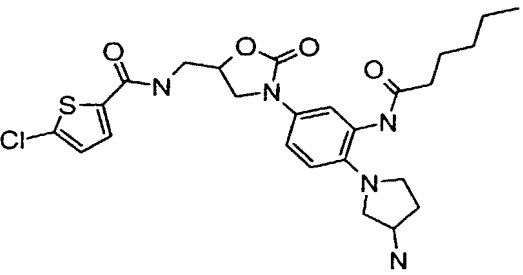
Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
179		4.63	46.7
180		3.37	44.8
181		2.16	83
182		2.31	93.3
183		2.7	100
184		3.91	51

Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
185		2.72	75.2
186		3.17	46
187		4.61	50.2
188		3.89	56.6
189		3.37	52.9
190		3.6	63.9

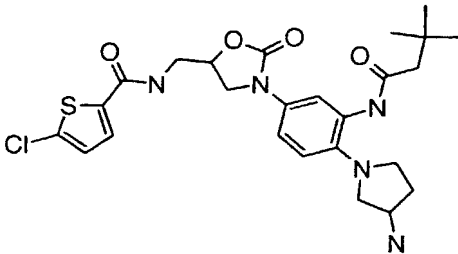
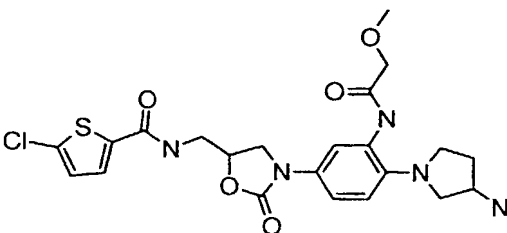
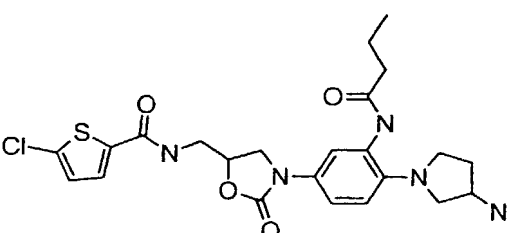
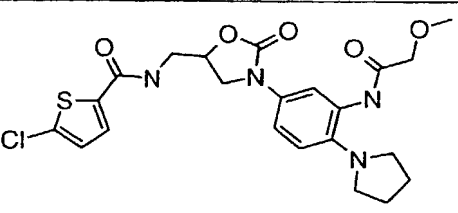
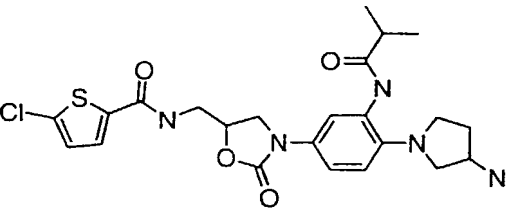
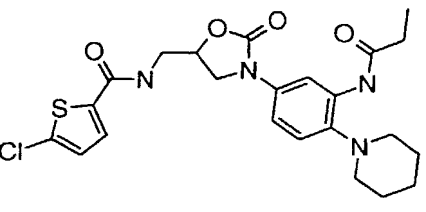


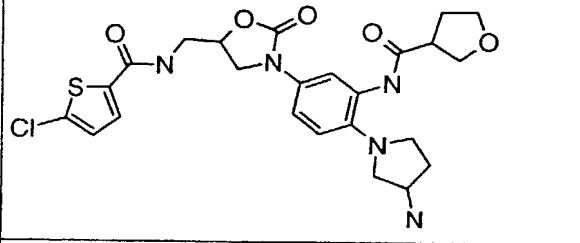
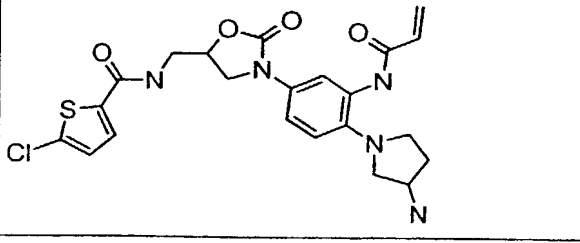
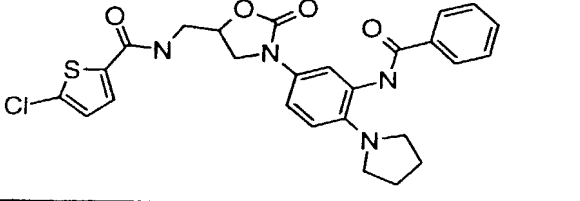
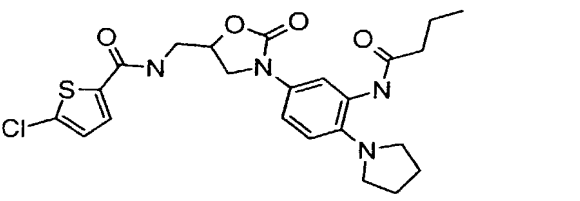
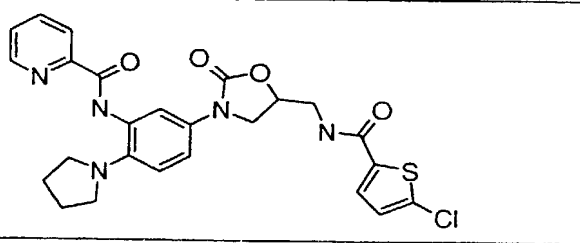
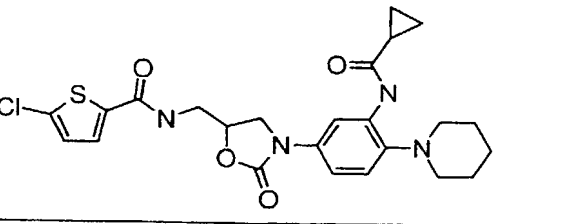
Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
191		2.52	70.1
192		3.52	46.6
193		2.87	50.1
194		3.25	71.1
195		2.66	67

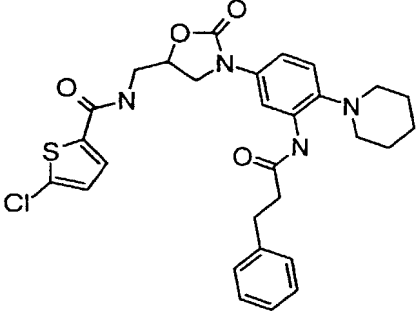
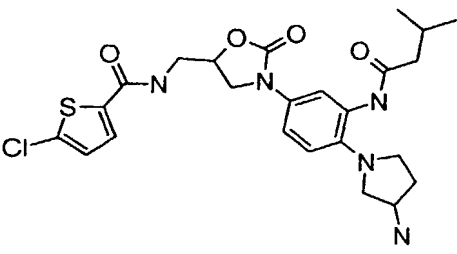
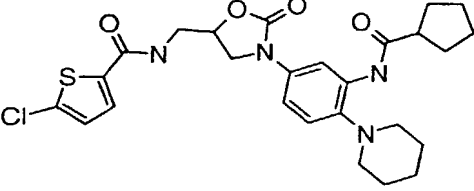
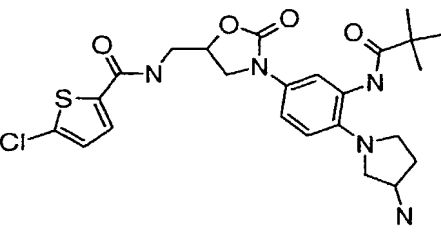
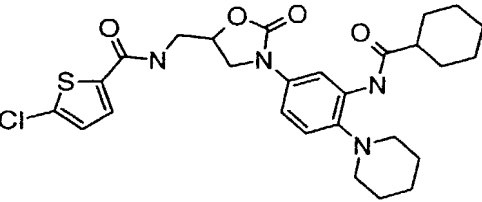
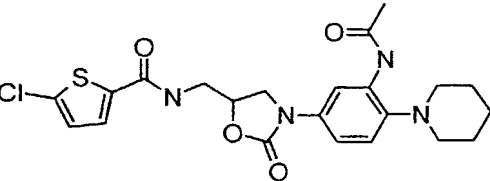


Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
201		2.22	100
202		3.89	75.7
203		3.19	49.6
204		2.55	88.2
205		2.44	68.6
206		2.86	71.8

- 127 -

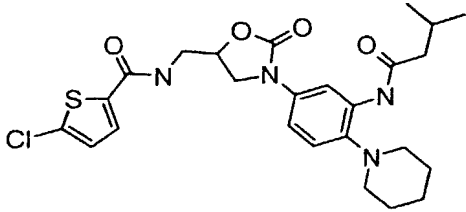
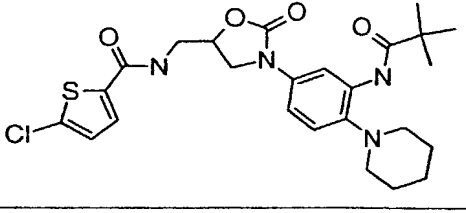
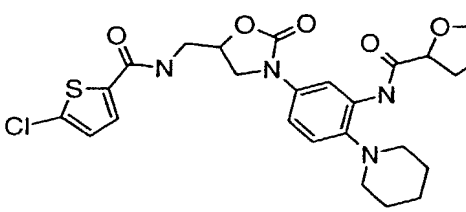
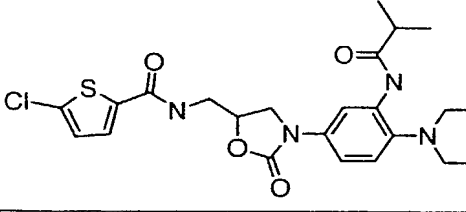
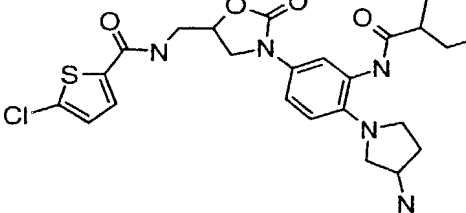
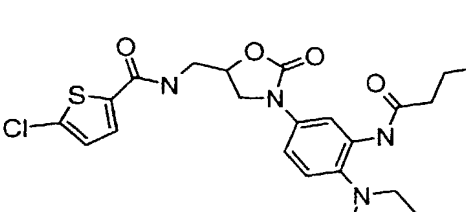
Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
207		2.8	63.6
208		2.41	77
209		2.56	67.9
210		3.67	78.4
211		2.54	69.8
212		3.84	59.2

Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
213		2.41	67.8
214		2.41	75.4
215		4.01	81.3
216		3.46	49.5
217		4.4	60.2
218		3.79	70.9

Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
219		4.57	51.5
220		2.68	100
221		4.53	63.5
222		2.66	89.2
223		4.76	69.3
224		3.45	77.4



- 131 -

Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
231		4.39	64.2
232		4.85	74.9
233		4.17	41
234		4.21	61.8
235		2.75	100
236		3.94	50

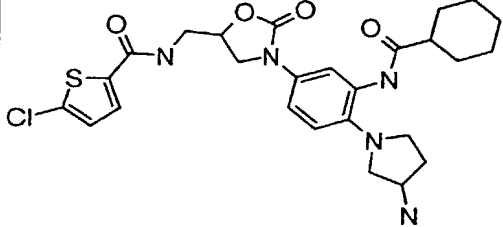
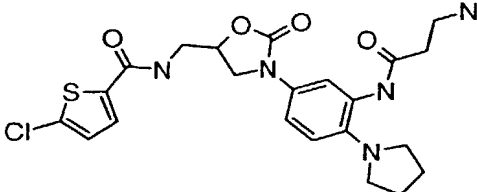


Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
237		4.65	75.8
238		4.4	75.3
239		4.24	62.2
240		4.76	75.1
241		4.17	72.5
242		4.6	74.8





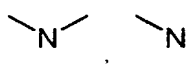
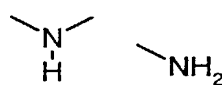
- 135 -

Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
253		2.81	67.4
254		2.19	75.4

5 All products of the solid-phase-supported synthesis were characterized by LC-MS. As standard, the following separation system was used: HP 1100 with UV detector (208 – 400 nm), oven temperature 40°C, Waters-Symmetry C18 column (50 mm x 2.1 mm, 3.5 μm), mobile phase A: 99.9% acetonitrile/0.1% formic acid, mobile phase B: 99.9% water/ 0.1% formic acid; gradient:

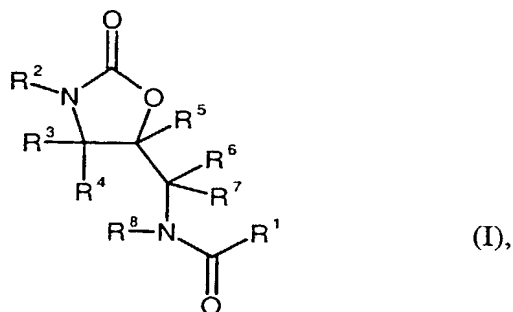
Time	A:%	B:%	flow rate
0. 00	10. 0	90. 0	0. 50
4. 00	90. 0	10. 0	0. 50
6. 00	90. 0	10. 0	0. 50
6. 10	10. 0	90. 0	1. 00
7. 50	10. 0	90. 0	0. 50

10 The substances were detected using a Micromass Quattro LCZ MS, ionization: ESI<sup>+</sup> positive/negative.

In the structures listed above which comprise the radical(s)  or -O, what is meant is in each case a  or -OH function.

Patent Claims

1. Compounds of the general formula (I)



5

in which:

$R^1$  represents optionally benzo-fused thiophene (thienyl) which may optionally be mono- or polysubstituted;

10

$R^2$  represents any organic radical;

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  and  $R^8$  are identical or different and each represents hydrogen or represents  $(C_1-C_6)$ -alkyl

15

and their pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs,

except for compounds of the general formula (I) in which the radical  $R^1$  is an unsubstituted 2-thiophene radical and the radical  $R^2$  is simultaneously a mono- or polysubstituted phenyl radical and the radicals  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  and  $R^8$  are each simultaneously hydrogen.

20

2. Compounds of the general formula (I) according to Claim 1, characterized in that

25

$R^1$  represents optionally benzo-fused thiophene (thienyl) which may optionally be mono- or polysubstituted by a radical from the group consisting of halogen; cyano; nitro; amino; aminomethyl;  $(C_1-C_8)$ -alkyl which for its part may optionally be mono- or polysubstituted by halogen;  $(C_3-C_7)$ -cycloalkyl;  $(C_1-C_8)$ -alkoxy; imidazoliny;

30



carbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkanoyloxymethyloxy; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-hydroxy-alkylcarbonyl; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OR<sup>30</sup>; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl and (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl,

5

where (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl and (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl for their part may optionally be substituted by a radical from the group consisting of cyano; -OR<sup>27</sup>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) and -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

10

where:

v is either 0 or 1 and

15

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> and R<sup>29</sup> are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkanoyl, carbamoyl, trifluoromethyl, phenyl or pyridyl, and/or

20

R<sup>27</sup> and R<sup>28</sup> or R<sup>27</sup> and R<sup>29</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated or partially unsaturated 5- to 7-membered heterocycle having up to three, preferably up to two, identical or different heteroatoms from the group consisting of N, O and S, and

25

R<sup>30</sup> and R<sup>31</sup> are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylsulphonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminoalkyl, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, -CH<sub>2</sub>C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup> or -COR<sup>33</sup>,

30

35

where

5 R<sup>33</sup> represents (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxycarbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminoalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkanoyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl,  
10 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-  
alkyl, which may optionally be substituted by  
phenyl or acetyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-aryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-  
heteroaryl, trifluoromethyl, tetrahydrofuranyl or  
butyrolactone,

15 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are identical or different and  
each represents hydrogen or represents (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl

and their pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs,

15 except for compounds of the general formula (I) in which the radical R<sup>1</sup> is an  
unsubstituted 2-thiophene radical and the radical R<sup>2</sup> is simultaneously a  
mono- or polysubstituted phenyl radical and the radicals R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>  
20 and R<sup>8</sup> are each simultaneously hydrogen.

20 3. Compounds of the general formula (I) according to Claim 1, characterized in  
that

25 R<sup>1</sup> represents thiophene (thienyl), in particular 2-thiophene, which may  
optionally be mono- or polysubstituted by halogen, preferably  
chlorine or bromine, by amino, aminomethyl or (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl,  
preferably methyl, where the (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl radical for its part may  
optionally be mono- or polysubstituted by halogen, preferably  
30 fluorine,

30 R<sup>2</sup> represents one of the groups below:  
A-,  
A-M-,  
D-M-A-,  
35 B-M-A-,  
B-,  
B-M-,



B-M-B-,

D-M-B-,

where:

5 the radical "A" represents (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-aryl, preferably (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aryl, in particular phenyl or naphthyl, very particularly preferably phenyl;

10 the radical "B" represents a 5- or 6-membered aromatic heterocycle which contains up to 3 heteroatoms and/or hetero chain members, in particular up to 2 heteroatoms and/or hetero chain members, from the group consisting of S, N, NO (N-oxide) and O;

15 the radical "D" represents a saturated or partially unsaturated 4- to 7-membered heterocycle which contains up to three heteroatoms and/or hetero chain members from the group consisting of S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-oxide) and O;

20 the radical "M" represents -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- or represents a covalent bond;

where

25 the groups "A", "B" and "D" defined above may in each case optionally be mono- or polysubstituted by a radical from the group consisting of halogen; trifluoromethyl; oxo; cyano; nitro; carbamoyl; pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-heteroaryl-carbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkanoyloxymethyloxy; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OR<sup>30</sup>; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl and (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl,

30

where (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl and (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl for their part may optionally be substituted by a radical from the group consisting of cyano; -OR<sup>27</sup>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) and -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

35

where:

v is either 0 or 1 and

5  $R^{27}$ ,  $R^{28}$  and  $R^{29}$  are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl or (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl, and/or

10  $R^{27}$  and  $R^{28}$  or  $R^{27}$  and  $R^{29}$  together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated or partially unsaturated 5- to 7-membered heterocycle having up to three, preferably up to two, identical or different heteroatoms from the group consisting of N, O and S, and

15  $R^{30}$  and  $R^{31}$  are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylsulphonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminoalkyl, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkanoyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arylcarbonyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-heteroarylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylaminocarbonyl or -CH<sub>2</sub>C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

20

25  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  and  $R^8$  are identical or different and each represents hydrogen or represents (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl

and their pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs,

30 except for compounds of the general formula (I) in which the radical R<sup>1</sup> is an unsubstituted 2-thiophene radical and the radical R<sup>2</sup> is simultaneously a mono- or polysubstituted phenyl radical and the radicals R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are each simultaneously hydrogen.

4. Compounds of the general formula (I) according to Claim 1, characterized in that

35 R<sup>1</sup> represents thiophene (thienyl), in particular 2-thiophene, which may optionally be mono- or polysubstituted by halogen, preferably

chlorine or bromine, or by (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, preferably methyl, where the (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl radical for its part may optionally be mono- or polysubstituted by halogen, preferably fluorine,

5 R<sup>2</sup> represents one of the groups below:

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

15 where:

the radical "A" represents phenyl or naphthyl, in particular phenyl;

20 the radical "B" represents a 5- or 6-membered aromatic heterocycle which contains up to 2 heteroatoms from the group consisting of S, N, NO (N-oxide) and O;

the radical "D" represents a saturated or partially unsaturated 5- or 6-membered heterocycle which contains up to two heteroatoms and/or hetero chain members from the group consisting of S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-oxide) and O;

25 the radical "M" represents -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO- or represents a covalent bond;

where

30 the groups "A", "B" and "D" defined above may in each case optionally be mono- or polysubstituted by a radical from the group consisting of halogen; trifluoromethyl; oxo; cyano; pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoyloxymethoxy;

35 -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl; and cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl,

where (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl and cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl for their part may optionally be substituted by a radical from the group consisting of cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) and -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

where:

v is either 0 or 1, preferably 0, and

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> and R<sup>29</sup> are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl or else cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl and/or

R<sup>27</sup> and R<sup>28</sup> or R<sup>27</sup> and R<sup>29</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached may form a saturated or partially unsaturated 5- to 7-membered heterocycle having up to two identical or different heteroatoms from the group consisting of N, O and S, and

R<sup>30</sup> and R<sup>31</sup> are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylsulphonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminoalkyl, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoyl or phenylcarbonyl,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are identical or different and each represents hydrogen or represents (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl

and their pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs,

except for compounds of the general formula (I) in which the radical R<sup>1</sup> is an unsubstituted 2-thiophene radical and the radical R<sup>2</sup> is simultaneously a

mono- or polysubstituted phenyl radical and the radicals  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  and  $R^8$  are each simultaneously hydrogen.

5. Compounds of the general formula (I) according to Claim 1, characterized in that

$R^1$  represents 2-thiophene which may optionally be substituted in the 5-position by a radical from the group consisting of chlorine, bromine, methyl or trifluoromethyl,

$R^2$  represents one of the groups below:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

where:

the radical "A" represents phenyl or naphthyl, in particular phenyl;

the radical "B" represents a 5- or 6-membered aromatic heterocycle which contains up to 2 heteroatoms from the group consisting of S, N, NO (N-oxide) and O;

the radical "D" represents a saturated or partially unsaturated 5- or 6-membered heterocycle which contains a nitrogen atom and optionally a further heteroatom and/or hetero chain member from the group consisting of S, SO, SO<sub>2</sub> and O; or contains up to two heteroatoms and/or hetero chain members from the group consisting of S, SO, SO<sub>2</sub> and O;

the radical "M" represents -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO- or represents a covalent bond;

where

5 the groups "A", "B" and "D" defined above may in each case optionally be mono- or polysubstituted by a radical from the group consisting of halogen; trifluoromethyl; oxo; cyano; pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoyloxymethoxy; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl; and cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl,

10 where (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl and cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl for their part may optionally be substituted by a radical from the group consisting of cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) and -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

15 where:

v is either 0 or 1, preferably 0, and

20 R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> and R<sup>29</sup> are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl or else cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl and/or

25 R<sup>27</sup> and R<sup>28</sup> or R<sup>27</sup> and R<sup>29</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached may form a saturated or partially unsaturated 5- to 7-membered heterocycle having up to two identical or different heteroatoms from the group consisting of N, O and S, and

30 R<sup>30</sup> and R<sup>31</sup> are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylsulphonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminoalkyl, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, 35 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoyl or phenylcarbonyl,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are identical or different and

each represents hydrogen or represents (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl

and their pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs,

5 except for compounds of the general formula (I) in which the radical R<sup>1</sup> is an unsubstituted 2-thiophene radical and the radical R<sup>2</sup> is simultaneously a mono- or polysubstituted phenyl radical and the radicals R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are each simultaneously hydrogen.

10 6. Compounds of the general formula (I) according to Claim 1, characterized in that

R<sup>1</sup> represents 2-thiophene which is substituted in the 5-position by a radical from the group consisting of chlorine, bromine, methyl and  
15 trifluoromethyl,

R<sup>2</sup> represents D-A:-

where:

20 the radical "A" represents phenylene;  
the radical "D" represents a saturated 5- or 6-membered heterocycle,  
which is attached to "A" via a nitrogen atom,  
which has a carbonyl group directly adjacent to the linking  
25 nitrogen atom and  
in which one carbon ring member may be replaced by a heteroatom from the group consisting of S, N and O;

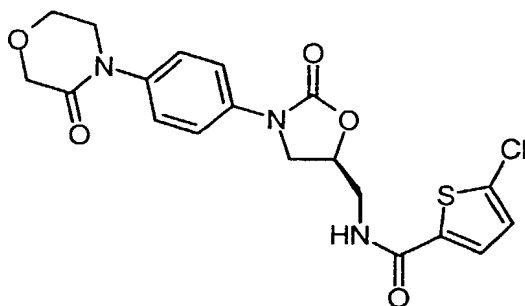
where

30 the group "A" defined above may optionally be mono- or disubstituted in the meta position with respect to the point of attachment to the oxazolidinone, by a radical from the group consisting of fluorine, chlorine, nitro, amino, trifluoromethyl, methyl and cyano,

35 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> each represent hydrogen

and their pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs.

7. Compound according to Claim 1 having the following formula

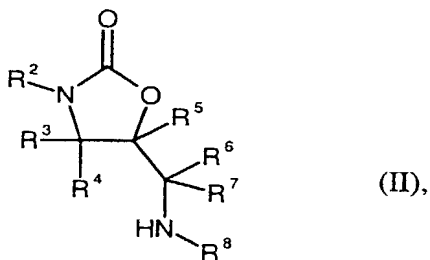


5

and its pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs.

8. Process for preparing substituted oxazolidinones according to Claims 1 to 7, where  
10 either according to a process alternative

[A] compounds of the general formula (II)



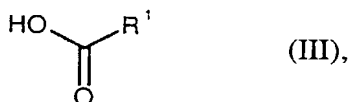
15

in which

the radicals R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are each as defined in Claim 1

20

are reacted with carboxylic acids of the general formula (III)



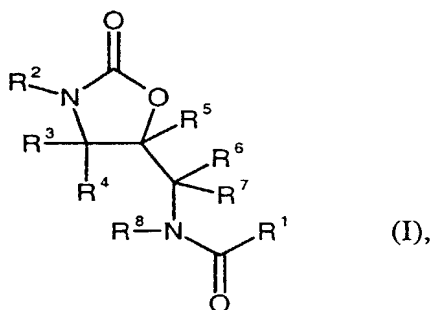


in which

the radical  $R^1$  is as defined in Claim 1,

5 or else with the corresponding carbonyl halides, preferably carbonyl chlorides, or else with the corresponding symmetric or mixed carboxylic anhydrides of the carboxylic acids of the general formula (III) defined above

10 in inert solvents, if appropriate in the presence of an activating or coupling agent and/or a base, to give compounds of the general formula (I)



in which

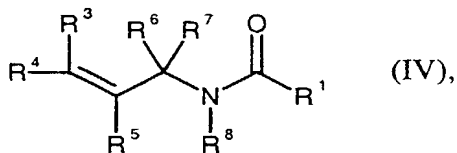
15

the radicals  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  and  $R^8$  are each as defined in Claim 1,

or else according to a process alternative

20

[B] compounds of the general formula (IV)



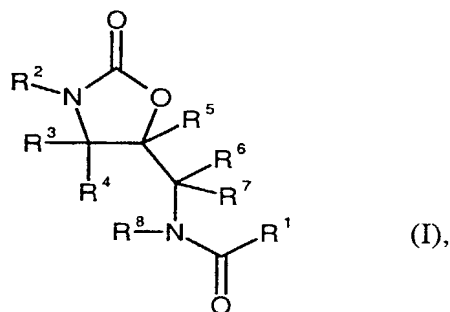
25

in which

the radicals  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  and  $R^8$  are each as defined in Claim 1,



subsequently, in an inert solvent in the presence of phosgene or phosgene equivalents, such as, for example, carbonyldiimidazole (CDI), cyclized to give the compounds of the general formula (I)



5

in which

10

the radicals  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  and  $R^8$  are each as defined in Claim 1,

15

where - both for process alternative [A] and for process alternative [B] - in the case where  $R^2$  contains a 3- to 7-membered saturated or partially unsaturated cyclic hydrocarbon radical having one or more identical or different heteroatoms from the group consisting of N and S, an oxidation with a selective oxidizing agent to afford the corresponding sulphone, sulphoxide or N-oxide may follow

20

and/or

where - both for process alternative [A] and for process alternative [B] - in the case where the compound prepared in this manner has a cyano group in the molecule, an amidination of this cyano group by customary methods may follow

25

and/or

30

where - both for process alternative [A] and for process alternative [B] - in the case where the compound prepared in this manner has a BOC amino protective group in the molecule, removal of this BOC amino protective group by customary methods may follow

and/or

5 where - both for process alternative [A] and for process alternative [B] - in the case where the compound prepared in this manner has an aniline or benzylamine radical in the molecule, a reaction of this amino group with various reagents such as carboxylic acids, carboxylic anhydrides, carbonyl chlorides, isocyanates, sulphonyl chlorides or alkyl halides to give the corresponding derivatives may follow

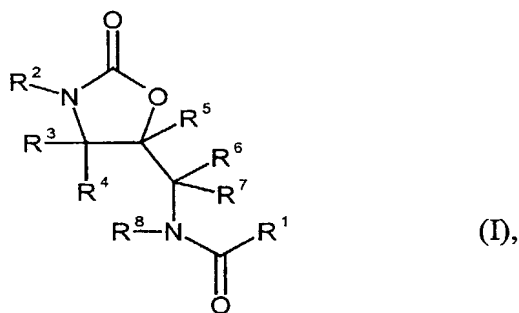
10

and/or

15 where - both for process alternative [A] and for process alternative [B] - in the case where the compound prepared in this manner has a phenyl ring in the molecule, a reaction with chlorosulphonic acid and subsequent reaction with amines to give the corresponding sulphonamides may follow.

20 9. Medicaments, comprising at least one compound of the general formula (I) according to Claims 1 to 7 and one or more pharmacologically acceptable auxiliaries or excipients.

10. Use of compounds of the general formula (I)



25

in which:

R<sup>1</sup> represents optionally benzo-fused thiophene (thienyl) which may optionally be mono- or polysubstituted;

30

R<sup>2</sup> represents any organic radical;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are identical or different and  
each represents hydrogen or represents (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl

and their pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs,

5

for preparing medicaments or pharmaceutical compositions for the  
prophylaxis and/or treatment of thromboembolic disorders, in particular  
myocardial infarct, angina pectoris (including unstable angina), reocclusions  
and restenoses after angioplasty or aorto-coronary bypass, stroke, transitory  
10 ischaemic attacks, peripheral arterial occlusive diseases, pulmonary  
embolisms or deep venous thromboses.

10

11. Use of compounds of the general formula (I) according to Claim 10 for  
preparing medicaments or pharmaceutical compositions for the prophylaxis  
15 and/or treatment of disorders which are influenced positively by inhibition of  
factor Xa.

15

12. Use of compounds of the general formula (I) according to Claim 10 for  
preparing medicaments or pharmaceutical compositions for the treatment of  
20 disseminated intravascular coagulation (DIC).

20

13. Use of compounds of the general formula (I) according to Claim 10 for  
preparing medicaments or pharmaceutical compositions for the prophylaxis  
and/or treatment of disorders such as atherosclerosis; arthritis; Alzheimer's  
25 disease or cancer.

25

14. Use of compounds of the general formula (I) according to Claim 10 for  
preparing medicaments or pharmaceutical compositions for the inhibition of  
30 factor Xa.

30

15. Method for preventing the coagulation of blood in vitro, in particular in the  
case of banked blood or biological samples containing factor Xa,  
characterized in that compounds of the general formula (I) according to Claim  
10 are added.

35



<b>COMBINED DECLARATION AND POWER OF ATTORNEY</b>	ATTORNEY DOCKET NO Le A 34 122
---	-----------------------------------

As a below named inventor, I/we hereby declare that:

My/our residence, post office address and citizenship are as stated below next to my/our name. I/we believe I am/we are the original, first and sole/joint inventor/s of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought on the invention entitled

**SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES AND THEIR USE IN THE FIELD OF BLOOD COAGULATION**

the specification of which is attached hereto,

or was filed on **December 11, 2000**

as a PCT Application Serial No. **PCT/EP00/12492**

I/we hereby state that I/we have reviewed and understand the contents of the above-identified specification, including the claims.

I/we acknowledge the duty to disclose information which is material to the patentability of this application in accordance with Title 37, Code of Federal Regulations, §1.56.

I/we hereby claim priority benefits under Title 35, United States Code, §119 and § 119(e)(1) of any foreign and/or U.S. provisional application(s) for patent or inventor's certificate listed below and have also identified below any foreign application for patent or inventor's certificate having a filing date before that of the application on which priority is claimed:

**199 62 924.2**  
(Number)

**Germany**  
(Country)

**December 24, 1999**  
(Month/Day/Year Filed)

I/we hereby claim the benefit under Title 35, United States Code, §120 of any United States application(s) listed below and, insofar as the subject matter of each of the claims of this application is not disclosed in the prior United States application in the manner provided by the first paragraph of Title 35, United States Code, §112, I/we acknowledge the duty to disclose the material information as defined in Title 37, Code of Federal Regulations, §1.56 which occurred between the filing date of the prior application and the national or PCT international filing date of this application:

(Application Serial No.)	(Filing Date)	(Status)
		(patented, pending, abandoned)

(Application Serial No.)	(Filing Date)	(Status)
		(patented, pending, abandoned)

I/we hereby declare that all statements made herein of my/our own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

**Le A 34 122-US**

**POWER OF ATTORNEY:** As a named inventor, I hereby appoint the following attorney(s) and/or agent(s) to prosecute this application and to transact all business in the Patent and Trademark Office connected therewith:

6 - Jeffrey M. Greenman, Reg. No. 26,552  
 Barbara A. Shimei, Reg. No. 29,862  
 William F. Gray, Reg. No. 31,018  
 Alice A. Brewer, Reg. No. 32,888  
 Jerrie L. Chiu, Reg. No. 41,670  
 Susan M. Pellegrino, Reg. No. 48,972



all of Bayer Corporation, 400 Morgan Lane, West Haven, Connecticut 06516

<b>Send Correspondence To:</b> <u>Mr. Jeffrey M. Greenman</u> <u>Bayer Corporation</u> <u>400 Morgan Lane</u> <u>West Haven, Connecticut 06516,</u>	<b>Direct Telephone Calls To:</b> <u>(203)812-3964 (Jerrie L. Chiu)</u>
---	--

1-00	FULL NAME OF SOLE OR FIRST INVENTOR <u>Alexander Straub</u>	INVENTOR'S SIGNATURE <i>Alexander Straub</i>	DATE <u>10.6.02</u>
	RESIDENCE <u>D 42113 Wuppertal, Germany DEX</u>	CITIZENSHIP German ✓	
	POST OFFICE ADDRESS <u>c/o Bayer Aktiengesellschaft, D 51368 Leverkusen, Germany</u>		
2-00	FULL NAME OF SECOND INVENTOR <u>Thomas Lampe</u>	INVENTOR'S SIGNATURE <i>Thomas Lampe</i>	DATE <u>29. Mai 2002</u>
	RESIDENCE <u>D 42105 Wuppertal, Germany DEX</u>	CITIZENSHIP German ✓	
	POST OFFICE ADDRESS <u>c/o Bayer Aktiengesellschaft, D 51368 Leverkusen, Germany</u>		
3-00	FULL NAME OF THIRD INVENTOR <u>Jens Pohlmann</u>	INVENTOR'S SIGNATURE <i>Jens Pohlmann</i>	DATE <u>28.05.02</u>
	RESIDENCE <u>D 42285 Wuppertal, Germany DEX</u>	CITIZENSHIP German ✓	
	POST OFFICE ADDRESS <u>c/o Bayer Aktiengesellschaft, D 51368 Leverkusen, Germany</u>		
4-00	FULL NAME OF FOURTH INVENTOR <u>Susanne Röhrig</u>	INVENTOR'S SIGNATURE <i>Susanne Röhrig</i>	DATE <u>3-6-2002</u>
	RESIDENCE <u>D 45276 Essen, Germany DEX</u>	CITIZENSHIP German ✓	
	POST OFFICE ADDRESS <u>c/o Bayer Aktiengesellschaft, D 51368 Leverkusen, Germany</u>		
5-00	FULL NAME OF FIFTH INVENTOR <u>Elisabeth Perzborn</u>	INVENTOR'S SIGNATURE <i>Elisabeth Perzborn</i>	DATE <u>23.05.02</u>
	RESIDENCE <u>D 42327 Wuppertal, Germany DEX</u>	CITIZENSHIP German ✓	
	POST OFFICE ADDRESS <u>c/o Bayer Aktiengesellschaft, D 51368 Leverkusen, Germany</u>		
6-00	FULL NAME OF SIXTH INVENTOR <u>Karl-Heinz Schlemmer</u>	INVENTOR'S SIGNATURE <i>Karl-Heinz Schlemmer</i>	DATE <u>05.06.02</u>
	RESIDENCE <u>D 42113 Wuppertal, Germany DEX</u>	CITIZENSHIP German ✓	
	POST OFFICE ADDRESS <u>c/o Bayer Aktiengesellschaft, D 51368 Leverkusen, Germany</u>		
7-00	FULL NAME OF SEVENTH INVENTOR <u>Joseph Pernerstorfer</u>	INVENTOR'S SIGNATURE <i>Joseph Pernerstorfer</i>	DATE <u>5/6/02</u>
	RESIDENCE <u>D 42109 Wuppertal, Germany DEX</u>	CITIZENSHIP Austrian ✓	
	POST OFFICE ADDRESS <u>c/o Bayer Aktiengesellschaft, D 51368 Leverkusen, Germany</u>		



T 10

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESSENS

## PCT

REC'D 08 APR 2002

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Le A 34 122-WO Gra	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/12492	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11/12/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 24/12/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D413/14		
Anmelder BAYER AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.



2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I  Grundlage des Berichts
- II  Priorität
- III  Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV  Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V  Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI  Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII  Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII  Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  18/06/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  04.04.2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Härtinger, S  Tel. Nr. +49 89 2399 8289 <div style="text-align: right;">  </div>



**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-158                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-15                      ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
  - die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
  - die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).
3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:
- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
  - zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
  - bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
  - bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
  - Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
  - Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung,              Seiten:
- Ansprüche,                  Nr.:
- Zeichnungen,                Blatt:







**Abschnitt V:**

1. Oxazolidin-2-on Derivate mit einem Thienylcarbonylaminomethyl Substituenten in 5-Position werden in den Dokumenten, die im Internationalen Recherchenbericht genannt sind, nicht spezifisch offenbart. Die Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, sowie der darauf rückbezogene Anmeldegegenstand der Ansprüche 2 bis 15 scheint daher die Neuheitsanforderungen gemäß Art. 33(2) PCT erfüllt zu haben.
2. Der nächste Stand der Technik wird durch die Faktor Xa Inhibitoren in WO-A-99 31092 (=D1) gebildet. Obwohl die Verbindungen der allgemeinen Formel I aus D1 mit den erfindungsgemäßen Produkten überlappen ( $R^3=CO$  und  $X=N$  bilden zusammen einen Oxazolidin-2-on Ring;  $Y=NR^5$ ), gibt es keine individualisierten Verbindungen aus dem Überlappungsbereich. Die strukturell nächstliegende Verbindung aus D1 scheinen die Produkte auf der Seite 40 (Zeilen 29-31) und 48 (Zeilen 8-10) zu sein. Diese unterscheiden sich von den erfindungsgemäßen Produkten durch den Tausch der anmeldungsgemäßen Gruppe  $NR^8$  durch einen Piperazin Ring. In D1 wird jedoch die Gruppen  $NR^8$  als ein strukturelles Äquivalent zu einem Piperazin Ring offenbart (s. Anspruch 1 aus D1).

Im Lichte des allgemeinen Überlappungsbereiches der vorliegenden Anmeldung mit D1 und unter Berücksichtigung der vorbeschriebenen Äquivalenz zwischen einer Amino Gruppe und einem Piperazin Ring, erscheinen die vorgeschlagenen Verbindungen als naheliegende Lösung zur Aufgabe, weitere Blutkoagulationshemmer bereitzustellen. Mit anderen Worten, die beanspruchte Klasse an Verbindungen wird als naheliegende Auswahl aus D1 angesehen.

Die objektive technische Aufgabe wird daher in der Bereitstellung von weiteren Faktor Xa Hemmern gesehen, die gegenüber D1 unerwartete Eigenschaften aufweisen. Die Anmeldung beinhaltet jedoch keine Angaben, die belegen, daß diese Aufgabe gelöst wurde. Der beanspruchte Gegenstand scheint daher nicht die Erfordernisse von Art. 33(3) PCT erfüllt zu haben.





Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

7

Applicant's or agent's file reference LEA34122-WO	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/12492	International filing date (day/month/year) 11 December 2000 (11.12.00)	Priority date (day/month/year) 24 December 1999 (24.12.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 413/14,		
Applicant BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I  Basis of the report
- II  Priority
- III  Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV  Lack of unity of invention
- V  Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI  Certain documents cited
- VII  Certain defects in the international application
- VIII  Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 18 June 2001 (18.06.01)	Date of completion of this report 04 April 2002 (04.04.2002)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/12492

**I. Basis of the report**

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- the international application as originally filed.
- the description, pages 1-158, as originally filed,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- the claims, Nos. 1-15, as originally filed,  
 Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- the description, pages \_\_\_\_\_
- the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3.  This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:



## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-15	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-15	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-15	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

1. The documents cited in the international search report do not specifically disclose oxazolidin-2-one derivatives with a thienylcarbonylaminomethyl substituent in position 5. The compounds of Formula I as per Claim 1, as well as the subject matter of Claims 2-15, which refer thereto, therefore appear to meet the requirements of PCT Article 33(2) for novelty.

2. The closest prior art is represented by the factor Xa inhibitors in WO-A-99/31092 (D1). Although the compounds of general Formula I of D1 overlap with the claimed products ( $R^3 = CO$  and  $X = N$  form together an oxazolidin-2-one ring;  $Y = NR^5$ ), there are no individualised compounds in the overlapping range. The structurally closest compounds of D1 appear to be the products on page 40 (lines 29-31) and 48 (lines 8-10). These differ from the claimed products by the replacement of the claimed group  $NR^8$  by a piperazine ring. In D1, however, group  $NR^8$  is disclosed as a structural equivalent of the piperazine ring (see Claim 1 of D1).

In view of the general overlapping range of the



present application with D1, and considering said equivalence between amino groups and piperazine rings, the proposed compounds appear to represent an obvious solution to the problem of providing further blood-coagulation inhibitors. In other words, the claimed class of compounds is regarded as an obvious selection from D1.

The objective technical problem is therefore considered to consist in providing further factor Xa inhibitors with unexpected properties in relation to D1. However, the application does not contain any data that demonstrates that this problem has been solved. The claimed subject matter therefore does not appear to meet the requirements of PCT Article 33(3).



•  
:  
:



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

To:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room  
 CP2/5C24  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
 in its capacity as elected Office

<b>Date of mailing</b> (day/month/year) 12 September 2001 (12.09.01)	
<b>International application No.</b> PCT/EP00/12492	<b>Applicant's or agent's file reference</b> LEA34122-WO
<b>International filing date</b> (day/month/year) 11 December 2000 (11.12.00)	<b>Priority date</b> (day/month/year) 24 December 1999 (24.12.99)
<b>Applicant</b> STRAUB, Alexander et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
 18 June 2001 (18.06.01)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:  
 \_\_\_\_\_

2. The election  was  
 was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<b>The International Bureau of WIPO</b> 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer  Pascal Piriou Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	---



**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AM PATENTVERFAHREN IM GEBIET DES PATENTWESSENS**

**PCT**

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>LEA34122-WO</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 00/ 12492</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>11/12/2000</b>
	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>24/12/1999</b>
Anmelder  <b>BAYER AKTIENGESELLSCHAFT et al.</b>	

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

**1. Grundlage des Berichts**

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2.  **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3.  **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

**4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung**

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**SUBSTITUIERTE OXAZOLIDINONE UND IHRE VERWENDUNG IM GEBIET DER BLUTGERINNUNG**

**5. Hinsichtlich der Zusammenfassung**

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_

wie vom Anmelder vorgeschlagen

weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

keine der Abb.



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

EP 00/12492

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7 C07D413/14 C07D413/12 C07D417/14 A61K31/42 A61P7/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole ) IPK 7 C07D A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 31092 A (BERNOTAT DANIELOWSKI SABINE ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER) 24. Juni 1999 (1999-06-24) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche *Beispiel 1: Seite 37, Zeilen 29-31; Seite 40, Zeilen 30-31* *Beispiel 2: Seite 45, Zeilen 34-36; Seite 48, Zeilen 8-9* *Beispiel 5: Seite 54, Zeilen 30-32; Seite 56, Zeilen 9-11* --- -/--	1-15
<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 10. Mai 2001		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 16/05/2001
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Härtinger, S

1



C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>BECKER M R ET AL: "Synthesis, SAR and in vivo activity of novel thienopyridine sulfonamide pyrrolidinones as factor Xa inhibitors"</p> <p>BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,GB,OXFORD, Bd. 9, Nr. 18, 20. September 1999 (1999-09-20), Seiten 2753-2758, XP004179965 ISSN: 0960-894X Abbildung 1</p>	1-15
A	<p>EP 0 645 376 A (MERCK PATENT GMBH) 29. März 1995 (1995-03-29) Anspruch 1; Beispiele</p>	1-15





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

Information on patent family members

PCT/EP 00/12492

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9931092 A	24-06-1999	DE 19755268 A	17-06-1999
		AU 1964799 A	05-07-1999
		BR 9813477 A	24-10-2000
		CN 1281451 T	24-01-2001
		EP 1056743 A	06-12-2000
		NO 20002958 A	11-08-2000
		EP 0645376 A	29-03-1995
		AT 178599 T	15-04-1999
		AU 682050 B	18-09-1997
		AU 7305094 A	06-04-1995
		CA 2132579 A	24-03-1995
		CN 1106806 A, B	16-08-1995
		CZ 9402247 A	12-07-1995
		DE 59408068 D	12-05-1999
		DK 645376 T	18-10-1999
		ES 2132295 T	16-08-1999
		GR 3030512 T	29-10-1999
		HU 71233 A, B	28-11-1995
		JP 7179441 A	18-07-1995
		NO 943523 A	24-03-1995
		PL 305144 A	03-04-1995
		RU 2125560 C	27-01-1999
		SK 112194 A	10-05-1995
		TW 381086 B	01-02-2000
		US 5561148 A	01-10-1996
		US 5723480 A	03-03-1998
		US 6028090 A	22-02-2000
		ZA 9407405 A	15-05-1995



RECEIVED  
FEB 12 2003  
TEC-CENTER 1600/2000

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
5. Juli 2001 (05.07.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/047919 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 413/14, 413/12, 417/14, A61K 31/42, A61P 7/00

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/12492

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

(22) Internationales Anmeldedatum:  
11. Dezember 2000 (11.12.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, 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, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Angaben zur Priorität:  
199 62 924.2 24. Dezember 1999 (24.12.1999) DE

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

Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STRAUB, Alexander [DE/DE]; Moospfad 30, 42113 Wuppertal (DE). LAMPE, Thomas [DE/DE]; Briller Strasse 46, 42105 Wuppertal (DE). POHLMANN, Jens [DE/DE]; Kronenstrasse 14, 42285 Wuppertal (DE). RÖHRIG, Susanne [DE/DE]; Buschstrasse 20, 45276 Essen (DE). PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal (DE). SCHLEMMER, Karl-Heinz [DE/DE]; Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal (DE). PERNERSTORFER, Joseph [AT/DE]; Alsenstrasse 19, 42109 Wuppertal (DE).

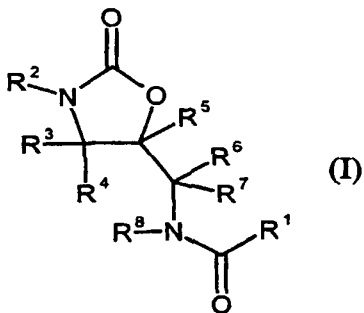
(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten Fassung: 19. Dezember 2002

(15) Informationen zur Berichtigung:  
siehe PCT Gazette Nr. 51/2002 vom 19. Dezember 2002, Section II

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

(54) Title: SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES AND THEIR USE IN THE FIELD OF BLOOD COAGULATION

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE OXAZOLIDINONE UND IHRE VERWENDUNG IM GEBIET DER BLUTGERINNUNG



(57) Abstract: The invention relates to the field of blood coagulation, more specifically it relates to novel oxazolidinone derivatives of the general formula (I), to methods for producing them as well as to their use as active substances for medicaments for the prophylaxis and/or the treatment of diseases.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Es werden neue Oxazolidinonderivate der allgemeinen Formel (I), Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittelwirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen beschrieben.

WO 01/047919 A1

•  
•

•  
•

•  
•

## SUBSTITUIERTE OXAZOLIDINONE UND IHRE VERWENDUNG IM GEBIET DER BLUTGERINNUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Insbesondere be-  
trifft die vorliegende Erfindung neue Oxazolidinon-Derivate, Verfahren zu ihrer Her-  
5 stellung 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 Gefäß-  
10 verletzung erfolgt im wesentlichen durch das Gerinnungssystem, bei dem eine enzy-  
matische Kaskade komplexer Reaktionen von Plasmaproteinen ausgelöst wird. Hier-  
bei sind zahlreiche Blutgerinnungsfaktoren beteiligt, von denen jeder, sobald akti-  
viert, die jeweils nächste inaktive Vorstufe in ihre aktive Form überführt. Am Ende  
der Kaskade steht die Umwandlung des löslichen Fibrinogens in das unlösliche  
15 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  
20 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.

25 Die Aufrechterhaltung der normalen Hämostase - zwischen Blutung und Throm-  
bose - unterliegt einem komplexen Regulationsmechanismus. Die unkontrollierte  
Aktivierung des Gerinnungssystems oder eine defekte Hemmung der Aktivierungs-  
prozesse kann die Bildung von lokalen Thromben oder Embolien in Gefäßen  
(Arterien, Venen, Lymphgefäßen) oder Herzhöhlen bewirken. Dies kann zu schwer-  
30 wiegenden Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile  
Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoro-

5 narem 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 Ge-  
10 rinnung führen.

10 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.).

15 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.

20 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  
25 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 Hirnblutun-  
30 gen und Blutungen im Gastrointestinaltrakt auftreten, und es kann zu Thrombopenie, Alopecia medicamentosa oder Osteoporose kommen (Pschyrembel, Klinisches

Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 610, Stichwort „Heparin“; Römpf Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwort „Heparin“).

- 5 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
- 10 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
- 15 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“).
- 20 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
- 25 **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
- 30 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.

5

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.

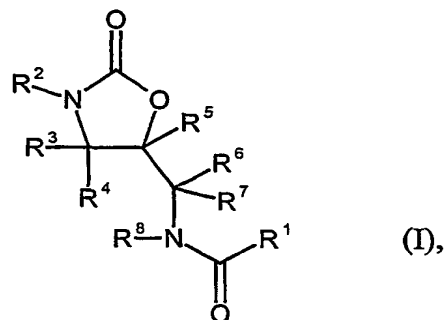
10

15

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.

20

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I)



25

in welcher:



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

R<sup>2</sup> für einen beliebigen organischen Rest steht;

5

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,

10

ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest R<sup>1</sup> ein unsubstituierter 2-Thiophenrest ist und gleichzeitig der Rest R<sup>2</sup> einen ein- oder mehrfach substituierten Phenylrest darstellt und gleichzeitig die Reste R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> jeweils Wasserstoff bedeuten.

15

Bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

20

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; Amino; Aminomethyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy; Imidazolinyll; -C(=NH)NH<sub>2</sub>; Carbamoyl; und Mono- und Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-aminocarbonyl,

25

R<sup>2</sup> für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

30

D-M-A-,

B-M-A-,

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

5

wobei:

der Rest „A“ für (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, vorzugsweise für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

10

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

15

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten 4- bis 9-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

20

der Rest „M“ für -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, -SO<sub>2</sub>- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

25

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxy-methyloxy; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkylcarbonyl; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OR<sup>30</sup>; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl,

30

5 wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR<sup>27</sup>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

wobei:

10 v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl, Carbamoyl, Trifluormethyl, Phenyl oder Pyridyl bedeuten,  
15 und/oder

R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> bzw. R<sup>27</sup> und R<sup>29</sup> 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  
20

R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, -CH<sub>2</sub>C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup> oder -COR<sup>33</sup> bedeuten,  
25

wobei  
30

- 5  $R^{33}$  (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Acetyl substituiert sein kann, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl, Trifluormethyl, Tetrahydrofuran-yl oder Butyrolacton bedeutet,
- 10  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen
- und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,
- 15 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.
- 20 Ebenfalls bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
- worin
- 25  $R^1$  für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, Amino, Aminomethyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,
- 30  $R^2$  für eine der folgenden Gruppen steht:  
A-,

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

wobei:

10

der Rest „A“ für (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, vorzugsweise für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

15

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

20

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<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

25

der Rest „M“ für -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;

30

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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxy-

methoxy;  $-\text{COOR}^{27}$ ;  $-\text{SO}_2\text{R}^{27}$ ;  $-\text{C}(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})=\text{NR}^{29}$ ;  $-\text{CONR}^{28}\text{R}^{29}$ ;  $-\text{SO}_2\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ ;  $-\text{OR}^{30}$ ;  $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ , (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl,

5 wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano;  $-\text{OR}^{27}$ ;  $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ ;  $-\text{CO}(\text{NH})_v(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})$  und  $-\text{C}(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})=\text{NR}^{29}$ ,

10 wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

15  $\text{R}^{27}$ ,  $\text{R}^{28}$  und  $\text{R}^{29}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten, und/oder

20  $\text{R}^{27}$  und  $\text{R}^{28}$  bzw.  $\text{R}^{27}$  und  $\text{R}^{29}$  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

25  $\text{R}^{30}$  und  $\text{R}^{31}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylaminocarbonyl oder  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})=\text{NR}^{29}$  bedeuten,

30

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,

5

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.

10

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

worin

15

$R^1$  für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,

20

$R^2$  für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

25

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

30

wobei:

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

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

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

10 der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

15 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<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

20 wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

wobei:

30 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<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten  
und/oder

5

$R^{27}$  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

10

$R^{30}$  und  $R^{31}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten,

15

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen

20

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.

25

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

30

worin

- R<sup>1</sup> für 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls in der 5-Position substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluor-methyl,
- 5 R<sup>2</sup> für eine der folgenden Gruppen steht:  
A-,  
A-M-,  
D-M-A-,  
B-M-A-,  
10 B-,  
B-M-,  
B-M-B-,  
D-M-B-,
- 15 wobei:  
der Rest „A“ für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;  
der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 Heteroatome aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und  
20 O enthält;  
der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der ein Stickstoffatom und gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom und/oder Hetero-Kettenglied aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub> und O; oder bis zu zwei Heteroatome und/oder  
25 Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub> und O enthält;  
der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;
- 30 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<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethoxy; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

5

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

10

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

15

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

20

R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> bzw. R<sup>27</sup> und R<sup>29</sup> 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

25

R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten,

30

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für  $(C_1-C_4)$ -Alkyl stehen

5 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.

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

worin

15

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

$R^2$  für D-A- steht:

20

wobei:

der Rest „A“ für Phenylen steht;

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

25

der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoffatom eine Carbonylgruppe besitzt und

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

30

wobei

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

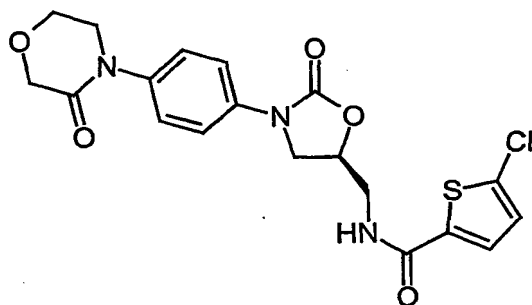
5

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

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

10

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



und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

15

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; Imidazoliny;  $-C(=NH)NH_2$ ; Carbamoyl; und Mono- und Di- $(C_1-C_4)$ -alkyl-aminocarbonyl.

25

Vorzugsweise kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

R<sup>1</sup> für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, stehen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest, vorzugsweise der Methylrest, gegebenenfalls seinerseits ein- oder  
5 mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann.

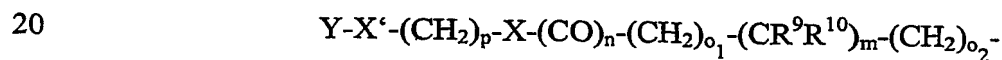
In den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können die Reste

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sein und insbesondere für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, stehen.  
10

Der Rest R<sup>2</sup>, d.h. der organische Rest, kann insbesondere ausgewählt sein aus den im folgenden aufgeführten Substituentengruppen:  
15

In den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kann der Rest

R<sup>2</sup> insbesondere für eine Gruppe der folgenden Formel stehen:



wobei:

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 6, vorzugsweise zwischen 1 und 3, bedeutet,  
25

n entweder 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl zwischen 0 und 3, vorzugsweise entweder 0 oder 1, bedeutet,  
30

$o_1$  eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

$o_2$  eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

5  $R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl; Hydroxy oder Fluor stehen,

10 X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N-R<sup>11</sup> oder eine kovalente Bindung stehen,

wobei R<sup>11</sup> für H; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl steht,

15 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<sub>2</sub> enthält,

20 wobei:  
dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- oder 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

25 wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Halogen; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl; -C(=NR<sup>12</sup>)NR<sup>13</sup>R<sup>13'</sup>; und -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>,

30

wobei:

R<sup>12</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;

5 R<sup>13</sup> und R<sup>13'</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten

und/oder

10 R<sup>13</sup> und R<sup>13'</sup> 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;

15 R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyl bedeuten;

und/oder

20 dieser Rest Y darüber hinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Halogen; -OR<sup>16</sup>; =NR<sup>16</sup>; -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>; -C(=NR<sup>18</sup>)NR<sup>19</sup>R<sup>19'</sup> und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,

25 worin (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> und -C(=NR<sup>18</sup>)NR<sup>19</sup>R<sup>19'</sup>,

30 wobei:



R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl bedeuten;

5 R<sup>18</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;

R<sup>19</sup> und R<sup>19'</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten  
10 und/oder

R<sup>19</sup> und R<sup>19'</sup> 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.  
15

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest

20 R<sup>2</sup> für eine Gruppe der folgenden Formel steht:



wobei

25

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 bedeutet,

n eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

30

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,

5  $R^9$  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,

10

wobei  $R^{11}$  für H oder Methyl steht,

Y für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO<sub>2</sub> enthält, insbesondere Cyclohexyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Diazepinyl, Pyrrolidinyl und Piperidinyl,

15

wobei:

20

dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- oder 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

25

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Fluor; Chlor; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl; -C(=NR<sup>12</sup>)NR<sup>13</sup>R<sup>13'</sup>; und -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>,

30

wobei:

- R<sup>12</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet;
- 5 R<sup>13</sup> und R<sup>13'</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder
- 10 R<sup>13</sup> und R<sup>13'</sup> 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;
- 15 R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder aber Acetyl bedeuten;
- 20 und/oder
- dieser Rest Y darüber hinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Fluor; Chlor; -OH; -OCH<sub>3</sub>; =NR<sup>16</sup>; -NH<sub>2</sub>; -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- 25 -C(=NR<sup>18</sup>)NR<sup>19</sup>R<sup>19'</sup> und Methyl,
- worin Methyl gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> und -C(=NR<sup>18</sup>)NR<sup>19</sup>R<sup>19'</sup>,
- 30 wobei:

R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl oder Acetyl bedeuten;

5

R<sup>18</sup> Wasserstoff, Methyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;

R<sup>19</sup> und R<sup>19'</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten

10

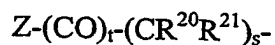
und/oder

R<sup>19</sup> und R<sup>19'</sup> 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.

15

20 Ebenso kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

R<sup>2</sup> für eine Gruppe der folgenden Formel stehen:



25

wobei:

s eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet,

30 t entweder 0 oder 1 bedeutet,

$R^{20}$  und  $R^{21}$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Hydroxy oder Fluor stehen,

5 Z für einen Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe von Cyano; -C(NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)=NR<sup>24</sup>; -CO(NH)<sub>u</sub>NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>; und -NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>,

wobei:

10 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<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, bedeuten und/oder

15  $R^{22}$  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<sub>2</sub> enthalten kann;

20  $R^{25}$  und  $R^{26}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, bedeuten, wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy substituiert sein können.

Des weiteren kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

30

$R^2$  für eine der folgenden Gruppen stehen:

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

10 wobei:

der Rest „A“ für (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, vorzugsweise für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;  
 der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht,  
 15 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-  
 20 Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;  
 der Rest „M“ für -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;

25 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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>;

30

- 27 -

$-\text{C}(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})=\text{NR}^{29}$ ;  $-\text{CONR}^{28}\text{R}^{29}$ ;  $-\text{SO}_2\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ ;  $-\text{OR}^{30}$ ;  $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ , (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl,

5 wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano;  $-\text{OR}^{27}$ ;  $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ ;  $-\text{CO}(\text{NH})_v(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})$  und  $-\text{C}(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})=\text{NR}^{29}$ ,

wobei:

10  $v$  entweder 0 oder 1 bedeutet und

$\text{R}^{27}$ ,  $\text{R}^{28}$  und  $\text{R}^{29}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten und/oder

15  $\text{R}^{27}$  und  $\text{R}^{28}$  bzw.  $\text{R}^{27}$  und  $\text{R}^{29}$  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

20

$\text{R}^{30}$  und  $\text{R}^{31}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylaminocarbonyl oder  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})=\text{NR}^{29}$  bedeuten.

25

Bevorzugt sind ebenso Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest

30

R<sup>2</sup> für eine der folgenden Gruppen steht:

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

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;  
 15 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<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;  
 der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-,  
 -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;  
 20

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<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-  
 25 Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethoxy;  
 -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
 Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrer-  
 30 seits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe



von Cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und  
-C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

wobei:

5

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

10

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander  
Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder  
Cyclohexyl bedeuten  
und/oder

15

R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> bzw. R<sup>27</sup> und R<sup>29</sup> 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 unterschied-  
lichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können,  
und

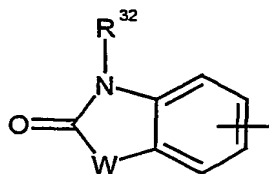
20

R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander  
Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl,  
Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl oder Phenyl-  
carbonyl bedeuten.

25

Ebenso kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

R<sup>2</sup> für eine Gruppe der folgenden Formel stehen:



wobei

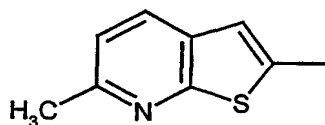
5  $R^{32}$  für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder Methyl, und

W für S, NH oder O, vorzugsweise für S, steht.

10 Darüber hinaus kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

10

$R^2$  eine Gruppe der folgenden Formel

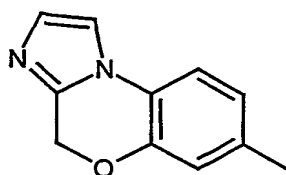


sein.

15

Schließlich kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

$R^2$  eine Gruppe der folgenden Formel



20

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-[Acetylaminomethyl]) essentiell zu sein scheint.

5 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  
10 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 bzw. Fibrinogenantagonisten  
15 bekannt (WO-A-99/31092, EP-A-623615).

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  
20 (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.

25 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.

30 Physiologisch unbedenkliche, d.h. pharmazeutisch verträgliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise

Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

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. Gleichmaßen 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<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bevorzugt ist.

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

(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-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<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-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<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

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

gruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy bevorzugt ist.

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

10 Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-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.

15 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-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<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl bevorzugt ist.

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

(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl steht für einen wie zuvor definierten Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist.

30 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-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<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy ab. Im  
5 allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy bevorzugt ist.

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

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

15

(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-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, Indolizinyll, Indolyl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyll. 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  
25 sind.

30 Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl.

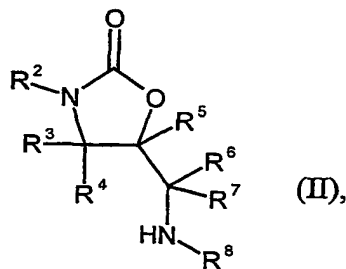
Ein 3- bis 9-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter, mono- oder bicyclischer, gegebenenfalls benzokondensierter Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und/oder  
 5 Q steht für einen Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann, der mono- oder bicyclisch sein kann, bei dem an zwei benachbarte Ringkohlenstoffatomen ein Benzolring ankondensiert sein kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Morpholinyl-N-oxid, Thiomorpholinyl, Azepinyl,  
 10 1,4-Diazepinyl und Cyclohexyl. Bevorzugt sind Piperidinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

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

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei man entweder  
 gemäß einer Verfahrensalternative

20

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



25

in welcher

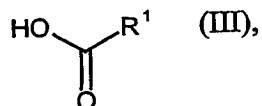


- 37 -

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

mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)

5



in welcher

10

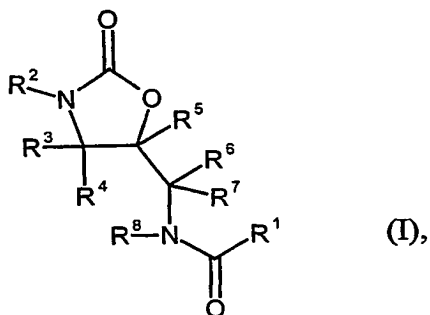
der Rest  $R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat,

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)

15

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

20



in welcher

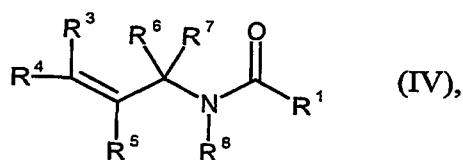
die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

5

oder aber gemäß einer Verfahrensalternative

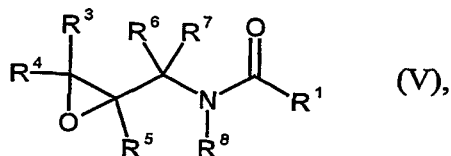
[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher

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

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



in welcher

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

überführt,

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

5

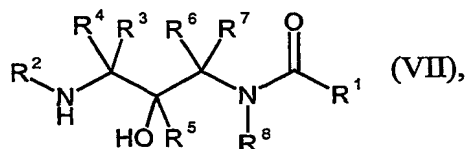


in welcher

10

der Rest  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



15

in welcher

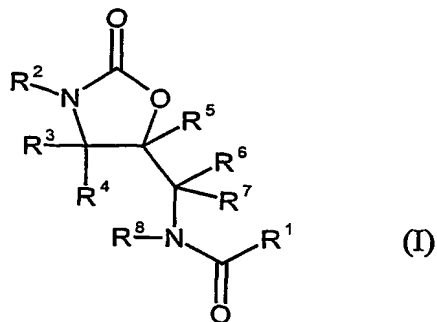
die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

20

herstellt und

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

25



in welcher

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

cyclisiert,

10 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 Sulfonyl, Sulfoxid oder N-Oxid anschließen kann

15

und/oder

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

und/oder

25

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

und/oder

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

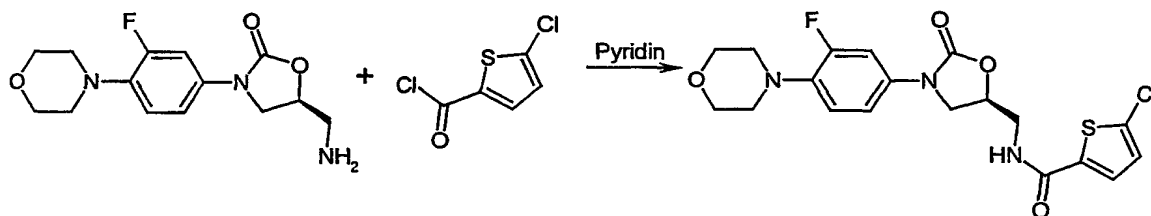
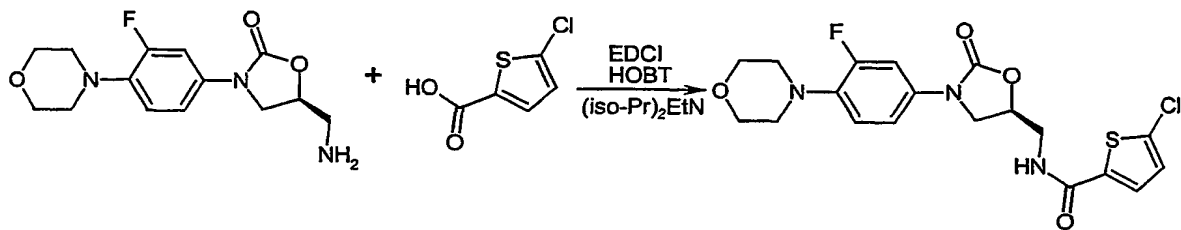
und/oder

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

25 Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

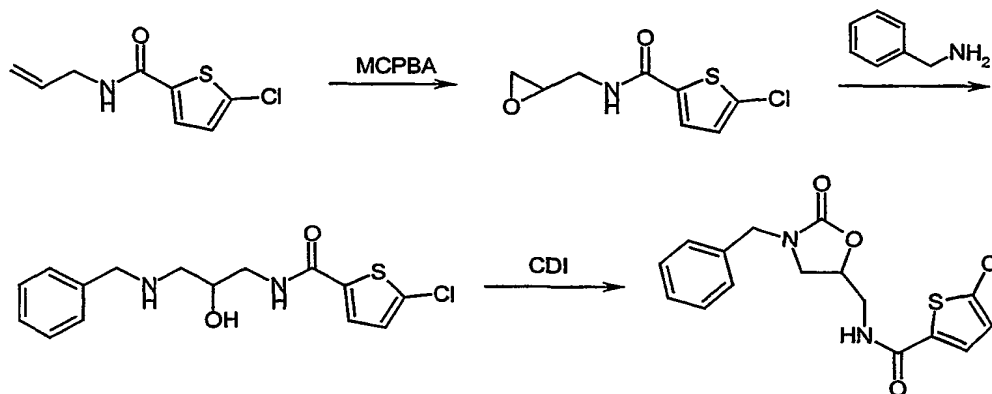
- 42 -

[A]



5

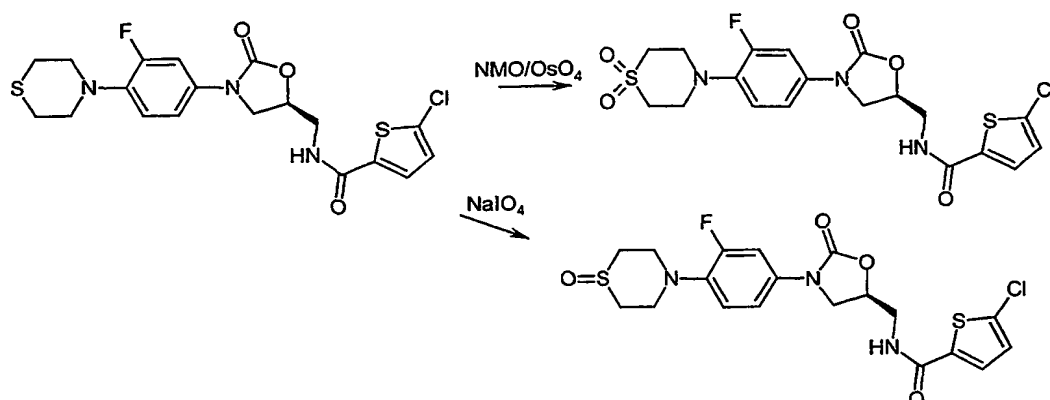
[B]



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

10

- 43 -



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

Ebenso ist es möglich, Lösemittelgemische der zuvor genannten Lösemittel einzu-  
 setzen.

15

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<sub>2</sub>O und dergleichen.

20

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu  
 gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhy-  
 droxid oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder  
 Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat

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

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

10 Die Reaktionen erfolgen im allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $-78^{\circ}\text{C}$  bis zur Rückflusstemperatur, bevorzugt im Bereich von  $0^{\circ}\text{C}$  bis Rückflusstemperatur.

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

15

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

20

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

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

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



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

5

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.

10

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.

15

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.

20

25

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.

30

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  
5 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  
10 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  
15 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  
20 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,  
25 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  
30 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.

Weiterhin umfasst die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen - zugegeben werden.

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.

5

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.

10

15

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.

20

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.

25

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.

30

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.

25

## **Beispiele**

### **A Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**

#### 5 1. **Allgemeine Testmethoden**

Die besonders vorteilhaften biologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen können durch folgende Methoden festgestellt werden.

#### 10 **a) Testbeschreibung (in vitro)**

##### **a.1) Messung der Faktor Xa-Hemmung**

15 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.

20 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<sup>®</sup> FXa von der Firma Pentapharm) hinzugefügt. Nach 20 Minuten Inkubationsdauer bei 25°C  
25 wurde die Extinktion bei 405 nm bestimmt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanzen wurden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanzen verglichen und daraus die IC<sub>50</sub>-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<sub>2</sub>, pH = 8,0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsubstanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe der entsprechenden spezifischen chromogenen Substrate (Chromozym Thrombin<sup>®</sup> von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin<sup>®</sup> von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin<sup>®</sup> 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<sub>50</sub>-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<sup>®</sup> 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)**

5

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.

10

15

20



Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt:

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

5

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

### b.2) Arteriell 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)**

5

Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Vena jugularis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines venösen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die Vena jugularis vom Blutfluss abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf  $-12^{\circ}\text{C}$  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

10

15

Wunde wieder geöffnet, um die Thromben von den verletzten Gefäßabschnitten zu entfernen. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

**B Herstellungbeispiele****Ausgangsverbindungen**

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

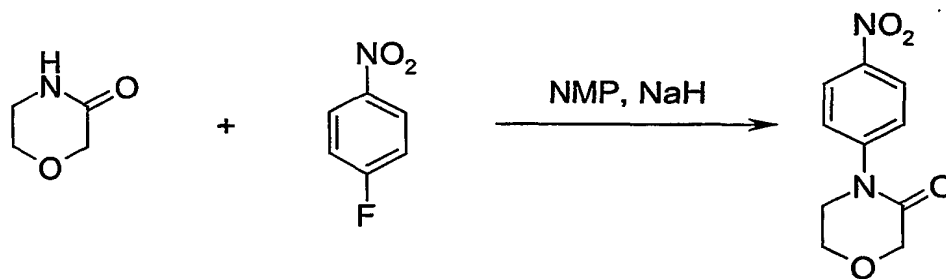
Die Darstellung von N-(2,3-Epoxypropyl)phthalimid wird in J.-W. Chern et al. Tetrahedron Lett. 1998,39,8483 beschrieben.

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

15

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

20



In 2 l N-Methylpyrrolidon (NMP) werden 2 mol (202 g) Morpholin-3-on (E. Pfeil, U. Harder, Angew. Chem. 79, 1967, 188) gelöst. Über einen Zeitraum von 2 h erfolgt nun portionsweise die Zugabe von 88 g (2,2 mol) Natriumhydrid (60% in Paraffin).  
 25 Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung werden unter Kühlung bei Raumtemperatur 282 g (2 mol) 4-Fluornitrobenzol innerhalb von 1 h zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht nachgerührt. Im Anschluss werden bei 12 mbar und 76°C

1,7 l des Flüssigkeitsvolumens abdestilliert, der Rückstand auf 2 l Wasser gegossen und dieses Gemisch zweimal mit je 1 l Ethylacetat extrahiert. Nach dem Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Chroma-  
 5 tographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (1:1) und nachfolgende Kristallisation aus Ethylacetat. Das Produkt fällt mit 78 g als farbloser bis bräunlicher Feststoff in 17,6 % d. Th. an.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,86 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,08 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,49 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>CO), 7,61 (d, 2 H, <sup>3</sup>J=8,95 Hz, CHCH), 8,28 (d, 2 H, <sup>3</sup>J=8,95 Hz, CHCH)  
 10

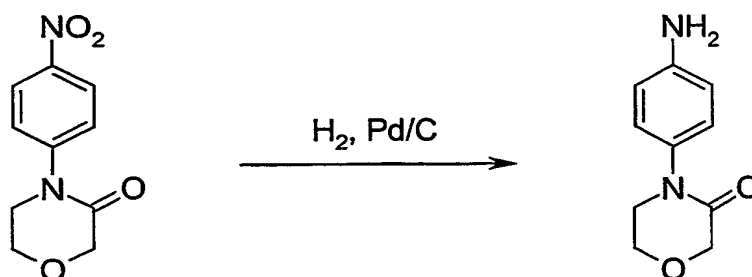
MS (r.I.%) = 222 (74, M<sup>+</sup>), 193 (100), 164 (28), 150 (21), 136 (61), 117 (22), 106 (24), 90 (37), 76 (38), 63 (32), 50 (25)

Analog wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

- 15 3-Fluor-4-(4-morpholin-3-onyl)nitrobenzol  
 4-(N-Piperidonyl)nitrobenzol  
 3-Fluor-4-(N-piperidonyl)nitrobenzol  
 4-(N-Pyrrolidonyl)nitrobenzol  
 3-Fluor-4-(N-pyrrolidonyl)nitrobenzol

20

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



In einem Autoklaven werden 63 g (0,275 mol) 4-(4-Morpholin-3-onyl)nitrobenzol in  
 25 200 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 3,1 g Pd/C (5 %ig) versetzt und 8 h bei 70°C und einem Wasserstoffdruck von 50 bar hydriert. Nach Filtration des Katalysators wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und das Produkt durch Kristallisation aus

Ethylacetat gereinigt. Das Produkt fällt mit 20 g als farbloser bis bläulicher Feststoff in 37,6 % d. Th. an.

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

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,67 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3,99 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4,27 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6,68 (d, 2 H,  $^3J=8,71$  Hz,  $\text{CHCH}$ ), 7,03 (d, 2 H,  $^3J=8,71$  Hz,  $\text{CHCH}$ )

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

Analog wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

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

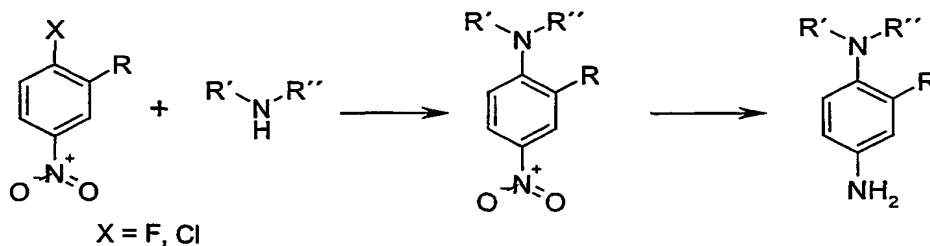
4-(N-Piperidonyl)anilin

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

4-(N-Pyrrolidonyl)anilin

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

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



Äquimolare Mengen des Fluornitrobenzols bzw. Chlornitrobenzols und des Amins werden in Dimethylsulfoxid oder Acetonitril gelöst (0.1 M bis 1 M Lösung) und über Nacht bei  $100^\circ\text{C}$  gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird das Reaktionsgemisch mit

Ether verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und eingeeengt. Fällt im Reaktionsgemisch ein Niederschlag an, so wird dieser abfiltriert und mit Ether oder Acetonitril gewaschen. Ist auch in der Mutterlauge Produkt zu finden, wird diese wie beschrieben mit Ether und Wasser  
5 aufgearbeitet. Die Rohprodukte können durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Cyclohexan- und Dichlormethan/Ethanol-Gemische) gereinigt werden.

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

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

25

Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

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

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

30 HPLC (Methode 4):  $rt = 2.79$  min.

**III-2. 1-(4-Aminophenyl)-3-piperidincarboxamid**

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.59 min.

5 **III-3. 1-(4-Aminophenyl)-4-piperidincarboxamid**

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.57 min.

10 **III-4. 1-(4-Aminophenyl)-4-piperidinon**

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.64 min.

**III-5. 1-(4-Aminophenyl)-L-prolinamid**

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 0.72 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.60 min.

20

**III-7. [1-(4-Aminophenyl)-2-piperidinyl]methanol**

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.59 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.79 min.

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.54 min.

**III-11. 4-(1-Pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)anilin**

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

10 HPLC (Methode 7): rt = 3.40 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.78 min.

15

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.

20

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.67 min.

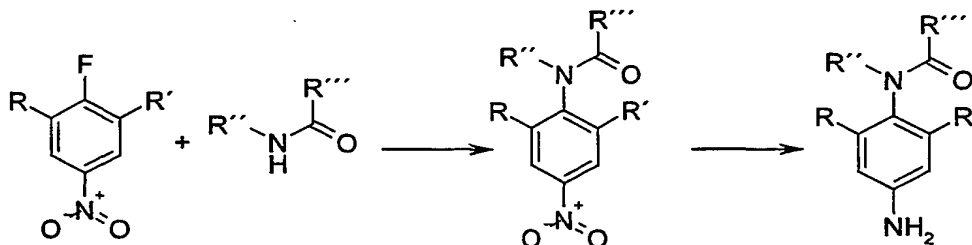
**III-15. 1-[5-Amino-2-(4-morpholinyl)phenyl]ethanon**

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.



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



5 Das Amid wird in DMF gelöst und mit 1.5 Äquivalenten Kalium-tert.-butylat versetzt. Das Gemisch wird 1h bei RT gerührt, dann werden 1.2 Äquivalente des 1-Fluor-4-nitrobenzols portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt, mit Ether oder Essigester verdünnt und mit ges. wässr. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Mag-

10 nesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) gereinigt werden.

Zur anschließenden Reduktion wird die Nitroverbindung in Ethanol gelöst (0.01 M bis 0.5 M Lösung), mit Palladium auf Kohle (10%) versetzt und über Nacht unter

15 Wasserstoff Normaldruck gerührt. Dann wird filtriert und eingengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

Alternativ kann als Reduktionsmittel auch Eisenpulver verwendet werden. Dazu wird

20 die Nitroverbindung in Essigsäure gelöst (0.1 M bis 0.5 M Lösung) und bei 90°C werden sechs Äquivalente Eisenpulver und Wasser (0.3- bis 0.5-faches Volumen der Essigsäure) portionsweise innerhalb von 10-15 min hinzugegeben. Nach weiteren 30 min bei 90°C wird filtriert und das Filtrat wird eingengt. Der Rückstand wird mit Essigester und 2N Natronlauge extraktiv aufgearbeitet. Die organische Phase wird

25 über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

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

5 MS (ESI): m/z (%) = 245 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.98 min

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

10 MS (ESI): m/z (%) = 261 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.54 min.

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

15 MS (ESI): m/z (%) = 227 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 1.96 min.

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

MS (ESI): m/z (%) = 207 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 0.71 min.

20 **IV-5. 5-Amino-2-(3-oxo-4-morpholinyl)benzotrifluorid**

MS (ESI): m/z (%) = 218 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 1.85 min.

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

25 MS (ESI): m/z (%) = 211 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.27 min.

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

30 ausgehend von 2-Fluoro-1,3-dimethyl-5-nitrobenzol (Bartoli et al., J. Org. Chem.  
1975, 40, 872):  
MS (ESI): m/z (%) = 221 (M+H, 100);

- 63 -

HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.60 min.

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

ausgehend von 2-Methyl-3-morpholinon (Pfeil, E.; Harder, U.; Angew. Chem. 1967,  
10 79, 188):

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.27 min.

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

**Synthesebeispiele**

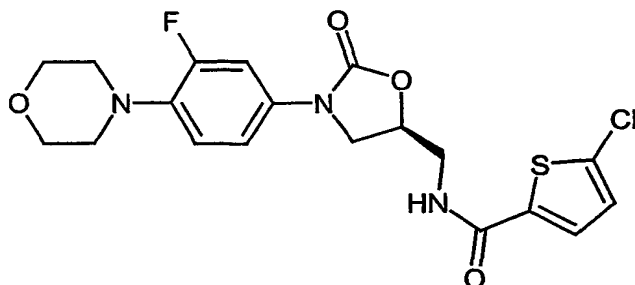
Die folgenden Beispiele 1 bis 13, 17 bis 19 und 36 bis 57 beziehen sich auf die Verfahrensvariante [A].

5

**Beispiel 1**

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

10



15

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

20

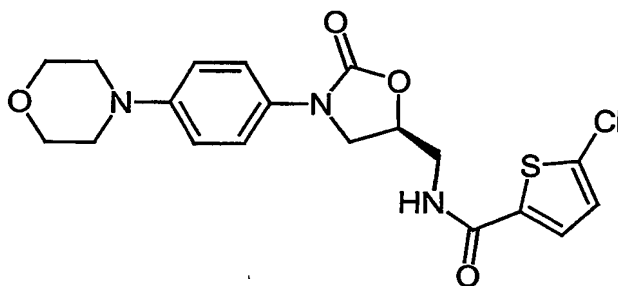
$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.29 (Edukt = 0.0);

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

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) 2.95 (m, 4H), 3.6 (t, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.8 (dd, 1H), 4.12 (t, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.15-7.2 (m, 3H), 7.45 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.95 (t, 1H).

5 **Beispiel 2**

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



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

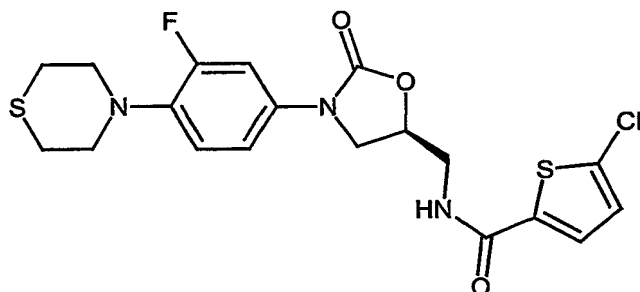
Smp.: 198°C;

IC<sub>50</sub>-Wert = 43 nM;

15 R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, 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



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.

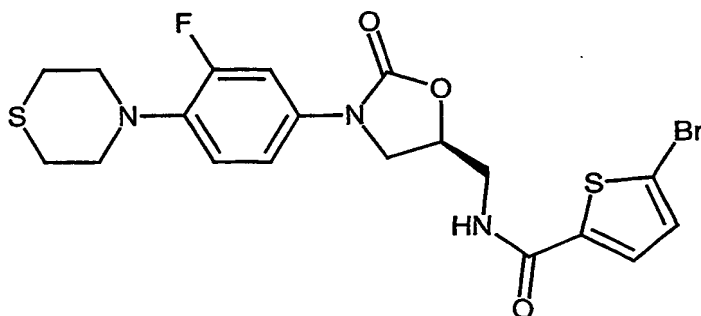
10

Smp.: 193°C;

Ausbeute: 82 %;

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.47 (Edukt = 0.0).**Beispiel 4**

15

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

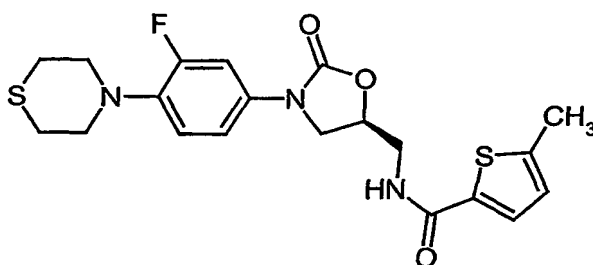
20

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

Smp.: 200°C.

**Beispiel 5**

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



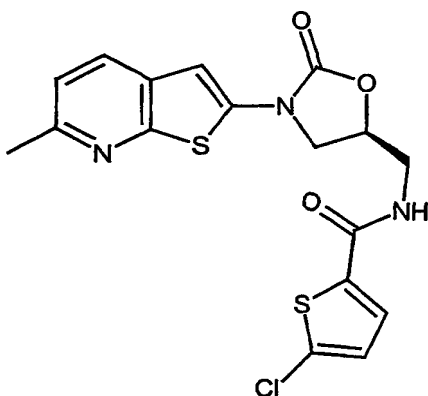
wird analog aus 5-Methylthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 167°C.

10

**Beispiel 6**

15 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.

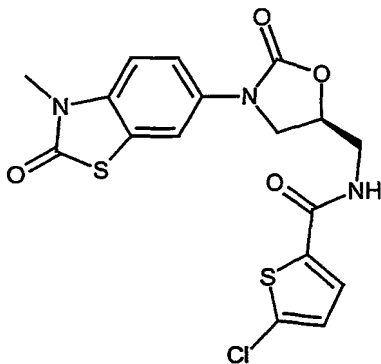
Smp.: 247°C.

20

**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



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.

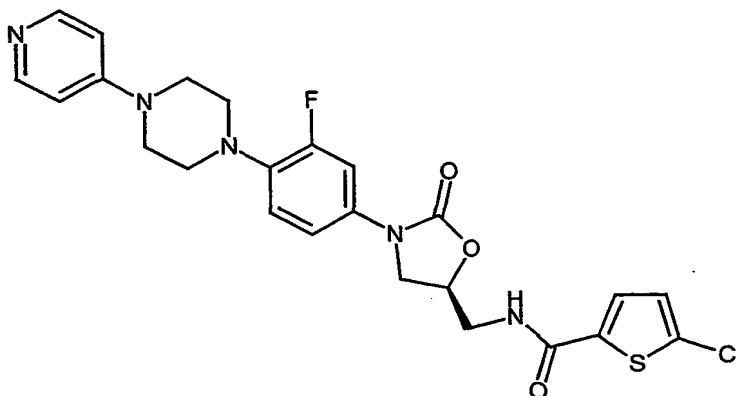
Smp.: 217°C.

10

**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**

15





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.

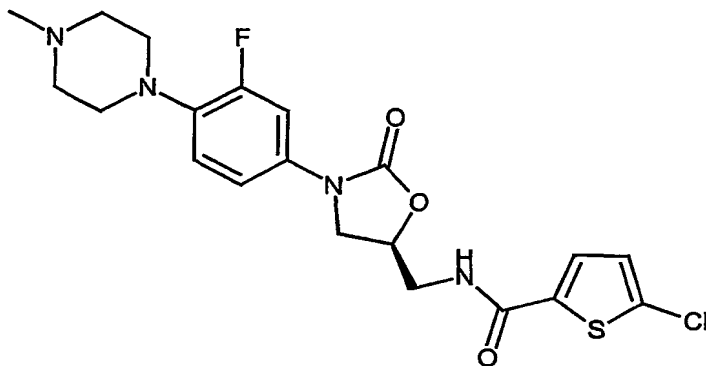
MS (ESI) 516 (M+H), Cl-Muster.

5

### Beispiel 9

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

10



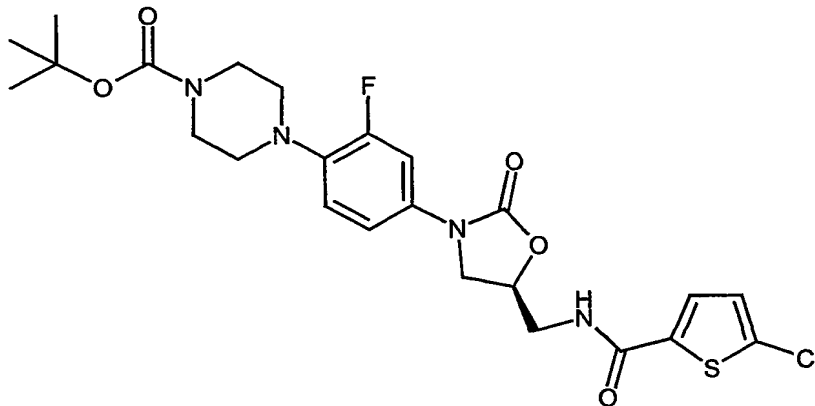
wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on erhalten.

15

### 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**

- 70 -

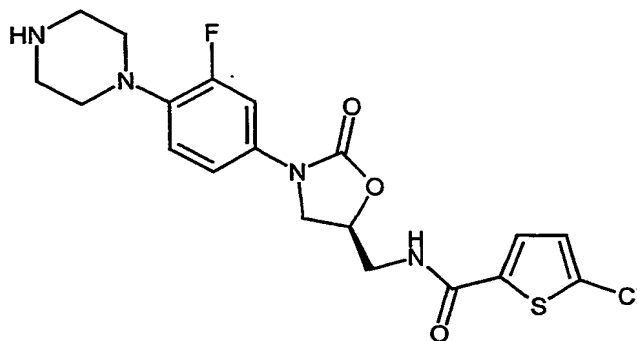


wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe bereits zitierte WO-A-93/23384) erhalten.

- 5 Smp.: 184°C;  
R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.42.

### Beispiel 11

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



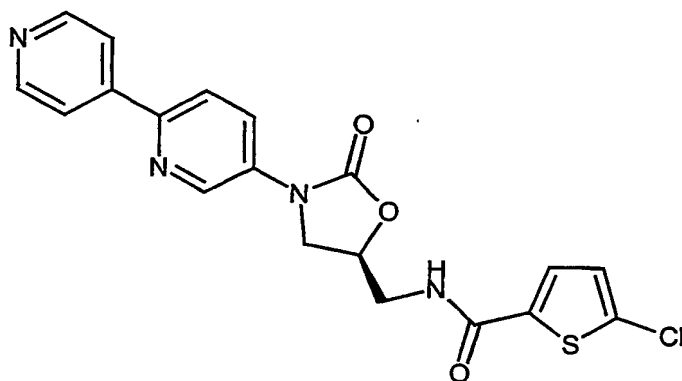
- 15 wird durch Umsetzung von Beispiel 12 mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid erhalten.

IC<sub>50</sub>-Wert = 140 nM;

<sup>1</sup>H-NMR [d<sub>6</sub>-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).

5 **Beispiel 12**

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



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

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Essigester/Ethanol 1:2) = 0.6;

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

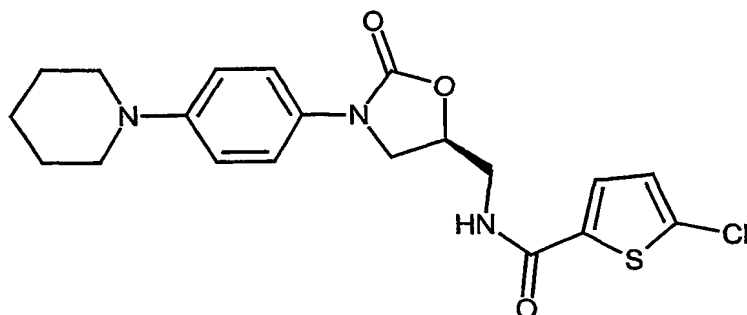
15

**Beispiel 13**

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

20

- 72 -

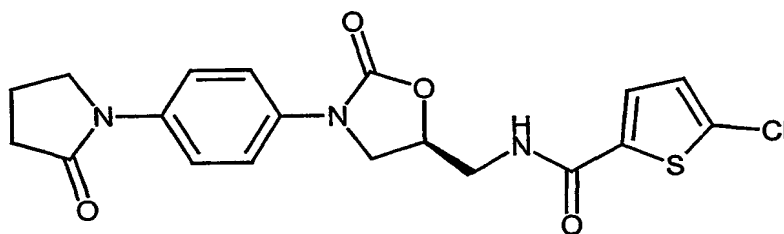


wird aus 5-(Hydroxymethyl)-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe DE 2708236) nach Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure erhalten.

- 5  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Essigester/Toluol 1:1) = 0.31;  
Smp. 205°C.

### Beispiel 17

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



- 15 Aus 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on (Herstellung siehe Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 209) erhält man in Analogie zu dem bekannten Syntheschema (siehe S.J. Brickner et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673) nach Umsetzung mit Benzyloxycarbonylchlorid, anschließender Reaktion mit *R*-Glycidylbutyrat, Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse in Methanol und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure schließlich das 5-Chloro-N-(((5S)-  
20 2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid. Das auf diese Weise erhaltene 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid weist einen

- 73 -

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);

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

$^1H$ -NMR ( $d_6$ -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).

10

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

15 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  
20 das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben und abgesaugt. Man erhält 5.2 g (73.8 % d.Th.) Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenylcarbammat als helle beige Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 174°C.

25 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-pyrrolidiny)phenylcarbammat hinzu. Anschließend  
30 gibt man nochmals bis zum Farbumschlag des Indikators nach rosa 4 ml n-BuLi-

- 74 -

Lösung hinzu. Man rührt 10 Minuten bei  $-78^{\circ}\text{C}$  und gibt 2.62 g (18.17 mmol) *R*-Glycidylbutyrat hinzu und rührt 30 Minuten bei  $-78^{\circ}\text{C}$  nach.

5 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  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man verreibt den Rückstand mit 500 ml Diethylether und saugt die ausgefallenen Kristalle im Vakuum ab.

10 Man erhält 3.76 g (90 % d.Th.) (5*R*)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on mit einem Schmelzpunkt von  $148^{\circ}\text{C}$  und einem  $R_f$ -Wert ( $\text{SiO}_2$ , Toluol/Essigester 1:1) = 0.04 (Edukt = 0.3).

15 3.6 g (13.03 mmol) (5*R*)-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  $0^{\circ}\text{C}$  unter Rühren vorgelegt. Man gibt 1.79 g (15.64 mmol) Methansulfonsäurechlorid unter Rühren hinzu und rührt 1.5 Stunden bei  $0^{\circ}\text{C}$  sowie 3 h bei Raumtemperatur.

20 Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase nochmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit  $\text{MgSO}_4$  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  $180^{\circ}\text{C}$   
25 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  
30 Natriumbicarbonatlösung und extrahiert sechsmal mit insgesamt 2 l Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Extrakte des rohen (5*S*)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-

1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on werden mit MgSO<sub>4</sub> 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-Dimethylamino-propyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.3 g (0.4 ml; 2.32 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur.

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

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

### **Beispiel 18**

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

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

IC<sub>50</sub>=40 nM;

Smp.: 216°C;

R<sub>f</sub>-Wert (SiO<sub>2</sub>, 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.

10 IC<sub>50</sub>=270 nM;

Smp.: 181°C;

R<sub>f</sub>-Wert (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.25 [Edukt: = 0.0].

**Beispiel 36**

15

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

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

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

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

IC<sub>50</sub>: 1.26 µM

**Beispiel 37**

25

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

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

30 MS (ESI): m/z (%) = 456 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl<sub>2</sub>-Muster;

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

IC<sub>50</sub>: 33 nM



**Beispiel 38**

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

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

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

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

10 IC<sub>50</sub>: 2 µM

**Beispiel 39**

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

ausgehend von 4-(1-Azetidinylsulfonyl)anilin:

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 473 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster;

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

IC<sub>50</sub>: 0.84 µM

20

**Beispiel 40**

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

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

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

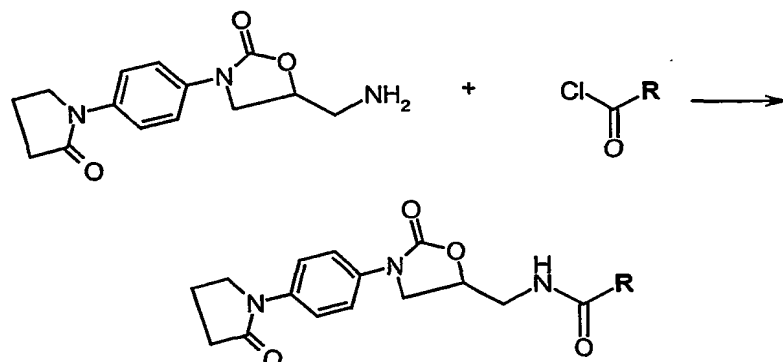
HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.22 (100).

IC<sub>50</sub>: 90 nM

30

- 78 -

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



5

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

15

Auf analoge Weise wurde hergestellt:

**Beispiel 41**

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

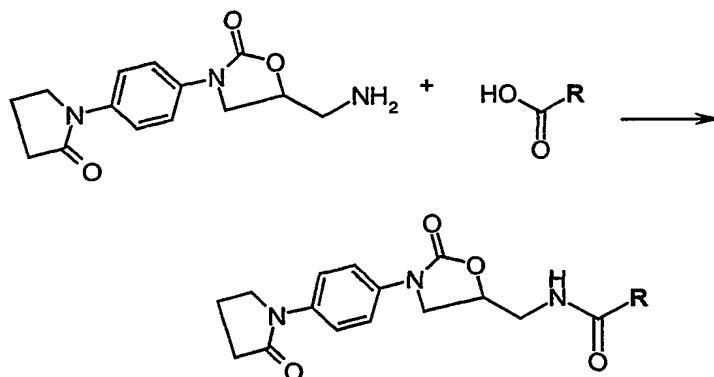
LC-MS (Methode 6): m/z (%) = 386 (M+H, 100);

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

IC<sub>50</sub>: 1.3 μM

25

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



5

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

15 Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 42**

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

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

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

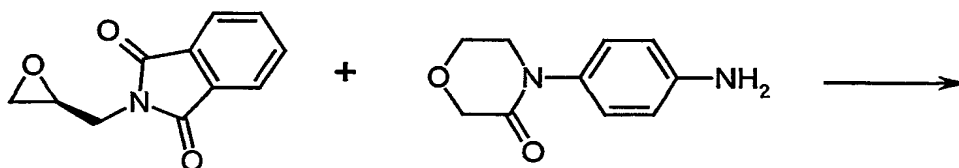
IC<sub>50</sub>: 0.16 µM

**Beispiel 43****5-Bromo-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

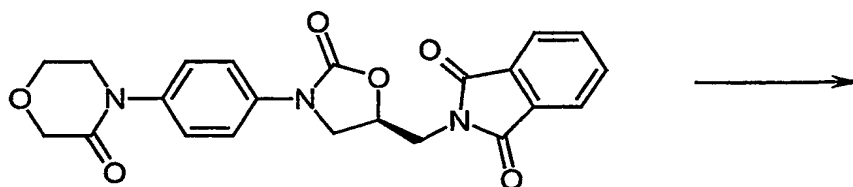
- 5 LC-MS : m/z (%) = 466 (M+H, 100);  
LC-MS (Methode 5): rt (%) = 3.48 (78).  
IC<sub>50</sub>: 0.014  $\mu$ M

**Beispiel 44**

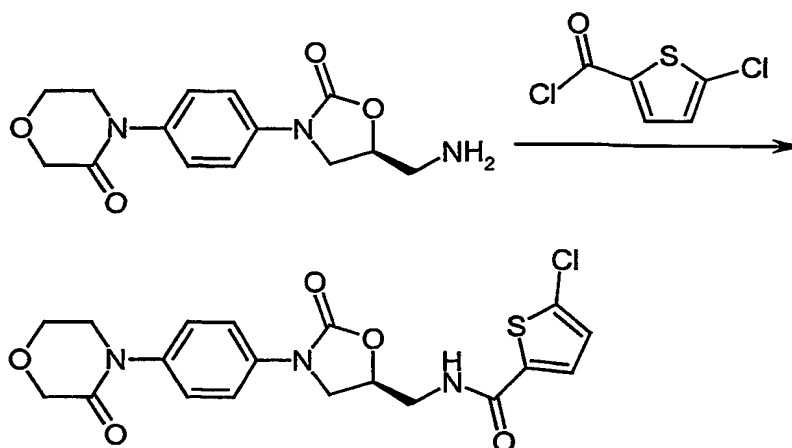
10

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

15



- 81 -



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

Eine Suspension von 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-indol-1,3(2H)-dion (A. Gutcait *et al. Tetrahedron Asym.* **1996**, 7, 1641) (5.68 g, 27.9 mmol) und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (5.37 g, 27.9 mmol) in Ethanol-Wasser (9:1, 140 ml) wird für 14 h refluxiert (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Die vereinigten Mutterlaugen werden im Vakuum eingedampft und nach Zugabe einer zweiten Portion 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-indol-1,3(2H)-dion (2.84 g, 14.0 mmol) in Ethanol-Wasser (9:1, 70 ml) suspendiert und für 13 h refluxiert (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Gesamtausbeute : 10.14 g, 92 % der Theorie.

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

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

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

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

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

HPLC (Methode 4):  $rt$  (%) = 3.37 (100).

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

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

25

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

30

- 83 -

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

Smp: 232-233°C;

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

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

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

[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = -38° (c 0.2985, DMSO); ee: 99 %.

IC<sub>50</sub>: 0.7 nM

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

#### 15 **Beispiel 45**

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

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

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

IC<sub>50</sub>: 4.2 nM

#### **Beispiel 46**

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

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

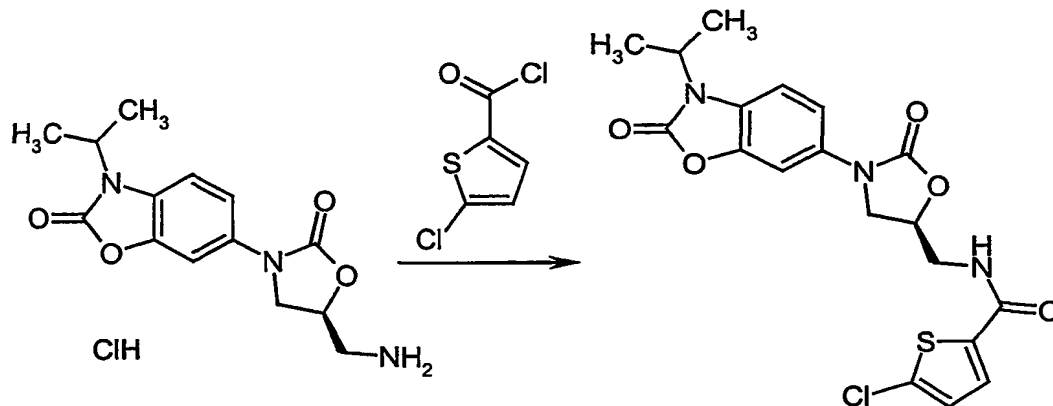
HPLC (Methode 3): *rt* (%) = 3.87 (100).

IC<sub>50</sub>: 0.3 nM

30

**Beispiel 47****5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid**

5

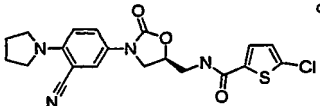
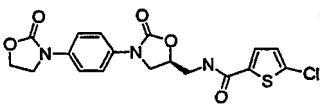
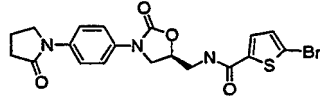
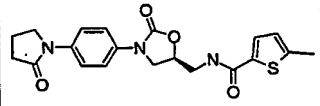
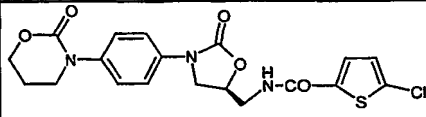


- 200 mg (0.61 mmol) 6-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-isopropyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on Hydrochlorid (EP 738726) werden in 5 ml Tetrahydrofuran suspendiert und mit 0.26 ml (1.83 mmol) Triethylamin und 132 mg (0.73 mmol) 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend eingeeengt. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 50/1 bis 20/1) isoliert. Es werden 115 mg (43% d. Th.) der gewünschten Verbindung erhalten.
- MS (ESI):  $m/z$  (%) = 436 (M+H, 100);
- 15 HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.78 min.

In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:



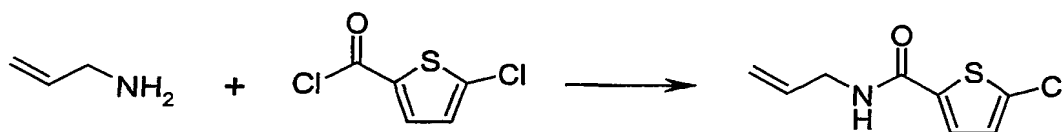
Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC <sub>50</sub> [μM]
48		210	0,12
49		234	0,074
50		195	1,15
51		212	1,19
52		160	0,19
53		MS (ESI): m/z (%) = 431 ([M+H] <sup>+</sup> , 100), Cl- Muster	0,74

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

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

5 **Beispiel 20**

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



10

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

15

Ausbeute: 7.20 g (99 % der Theorie);

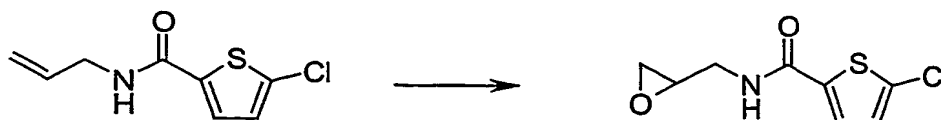
MS (DCI, NH<sub>4</sub>): m/z (%) = 219 (M+NH<sub>4</sub>, 100), 202 (M+H, 32);

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

20

**Beispiel 21**

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



25

Eine eisgekühlte Lösung von 2.0 g (9.92 mmol) *N*-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid in 10 ml Dichlormethan wird mit meta-Chlorperbenzoesäure (3.83 g, ca.

60 %ig) versetzt. Die Mischung wird über Nacht gerührt, dabei Erwärmung auf Raumtemperatur, und anschließend mit 10% Natriumhydrogensulfat-Lösung gewaschen (dreimal). Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (zweimal) und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt wird mittels Chromatographie an Silicagel (Cyclohexan/Essigester 1:1) gereinigt.

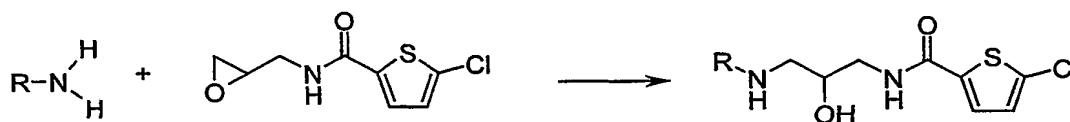
Ausbeute: 837 mg (39 % der Theorie);

MS (DCI, NH<sub>4</sub>): m/z (%) = 253 (M+NH<sub>4</sub>, 100), 218 (M+H, 80);

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

10

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



15

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

25

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 22**

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

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

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

**Beispiel 23**

10

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

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

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

15 **Beispiel 24**

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

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

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

20

**Beispiel 25**

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

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

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

**Beispiel 26****5-Chloro-N-{3-[3-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl}-2-thiophencarboxamid**

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

**Beispiel 58**

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

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

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

**Beispiel 59**

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

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

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

**Beispiel 60**

- 30 ***tert*-Butyl-2-hydroxy-3-[[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]amino]propyl-carbammat**

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

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 350 (M+H, 100);

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

5

### **Beispiel 61**

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

10

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

15

R<sub>f</sub> (Essigester): 0.25.

### **Beispiel 62**

20

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

ausgehend von Anilin:

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 311 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster;

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

25

### **Beispiel 63**

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

30

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

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

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

**Beispiel 64**

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

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

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

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

10

**Beispiel 65**

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.31 min.

**Beispiel 66**

20

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.55 min.



**Beispiel 67**

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

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 480 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.40 min.

**Beispiel 68**

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

MS (ESI): m/z (%) = 437 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.39 min.

- 15 **Beispiel 69**

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

- MS (ESI): m/z (%) = 437 (M+H, 100);  
20 HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

**Beispiel 70**

- 5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-[[4-(4-oxo-1-piperidinyl)phenyl]amino]propyl)-2-thio-  
25 phencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 408 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

**Beispiel 71**

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

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 423 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.51 min.

**Beispiel 72**

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

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

- 15 **Beispiel 73**

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

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

**Beispiel 74**

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

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

**Beispiel 75**

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

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

**Beispiel 76**

- 10 **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(2-methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 437 (M+H, 100).  
HPLC (Methode 5): rt = 1.74 min.

- 15 **Beispiel 77**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 448 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.30 min.

**Beispiel 78**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

- 25 MS (ESI): m/z (%) = 462 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.50 min.

**Beispiel 79**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.26 min.

**Beispiel 80**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.37 min.

15 **Beispiel 81**

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

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 2.86 min.

**Beispiel 82**

25 **5-Chloro-N-(3-{{3-cyano-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.10 min.

**Beispiel 83**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.49 min.

**Beispiel 84**

10 **5-Chloro-N-(3-{{3-chloro-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.39 min.

15 **Beispiel 85**

**5-Chloro-N-(3-{{3,5-dimethyl-4-(3-oxo-4-morpholiny)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 2.84 min.

**Beispiel 86**

25 **N-(3-{{3-(Aminocarbonyl)-4-(4-morpholiny)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.32 min.

**Beispiel 87**

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

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

**Beispiel 88**

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

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

- 15 **Beispiel 89**

**N-(3-{{3-Amino-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

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

**Beispiel 90**

- 25 **5-Chloro-N-(3-{{3-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

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

**Beispiel 91**

**5-Chloro-N-(3-{{3-chloro-4-(2-methyl-5-oxo-4-morpholiny)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

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

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.48 min.

**Beispiel 91a**

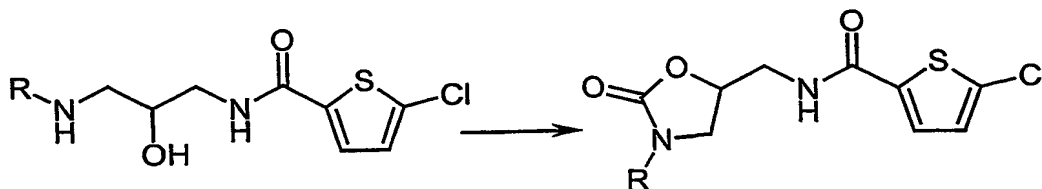
10 **5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[(3-oxo-4-morpholiny)methyl]phenyl}amino)-propyl]-2-thiophencarboxamid**

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

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

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.66 min.

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



25 Zu einer Lösung von substituiertem N-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) in absolutem THF (ca. 0.1 mol/l) wird bei Raumtemperatur Carbodiimidazol (1.2 bis 1.8 eq.) oder ein vergleichbares Phosgenequivalent gegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur oder gegebenenfalls bei

- 100 -

erhöhter Temperatur (bis zu 70°C) für 2 bis 18 h gerührt, bevor im Vakuum eingengt wird. Das Produkt kann durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan-Methanol-Gemische oder Cyclohexan-Essigester-Gemische) gereinigt werden.

5 Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 27**

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

10 MS (DCI, NH<sub>4</sub>): m/z (%) = 372 (M+Na, 100), 351 (M+H, 45);

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

**Beispiel 28**

15 **5-Chloro-*N*-{[3-(3-cyanophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (DCI, NH<sub>4</sub>): m/z (%) = 362 (M+H, 42), 145 (100);

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

20 **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);

25 HPLC (Methode 4): rt = 4.12 min



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

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 376 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 4.17 min

**Beispiel 92**

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

ausgehend von Beispiel 58:

- MS (ESI): m/z (%) = 488 (M+Na, 23), 349 (100);  
HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.51 (98.5).

15

**Beispiel 93*****tert*-Butyl 4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenylcarbammat**

- 20 ausgehend von Beispiel 59:

MS (ESI): m/z (%) = 493 (M+Na, 70), 452 (M+H, 10), 395 (100);  
HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.41 (100).

**Beispiel 94**

25

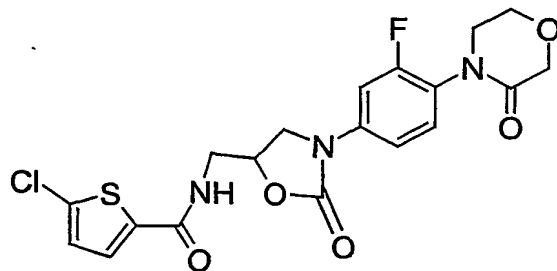
***tert*-Butyl-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methylcarbammat**

ausgehend von Beispiel 60:

- MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 393 (M+NH<sub>4</sub>, 100);  
30 HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.97 (100).

**Beispiel 95****5-Chloro-N-({3-[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

5



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

15

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

20

**Beispiel 96**

**5-Chloro-N-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**  
ausgehend von Beispiel 62:

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

25

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

*IC*<sub>50</sub>: 2  $\mu$ M

**Beispiel 97**

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

ausgehend von Beispiel 63:

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

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

IC<sub>50</sub>: 1.4 nM

10

**Beispiel 98**

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

ausgehend von Beispiel 64:

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

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

IC<sub>50</sub>: 50 nM

20

**Beispiel 99**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.66 min.

**Beispiel 100**

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

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

**Beispiel 101**

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

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

15 **Beispiel 102**

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

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

**Beispiel 103**

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

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

**Beispiel 104**

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

5 MS (ESI): m/z (%) = 434 (M+H, 40), 452 (M+H+H<sub>2</sub>O, 100), 475 (M+H+MeCN, 60);

HPLC (Methode 4): rt = 3.44 min.

**Beispiel 105**

10

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.54 min.

15

**Beispiel 106**

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

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

HPLC (Methode 5): rt = 2.53 min.

**Beispiel 107**

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

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

HPLC (Methode 5): rt = 2.32 min.

**Beispiel 108**

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

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

HPLC (Methode 5): rt = 4.35 min.

**Beispiel 109**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.98 min.

15 **Beispiel 110**

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

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 4.63 min.

**Beispiel 111**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.56 min.

**Beispiel 112**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.64 min.

**Beispiel 113**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.41 min.

15 **Beispiel 114**

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

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 3.55 min.

**Beispiel 115**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.23 min.

**Beispiel 116**

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

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

**Beispiel 117**

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

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

15 **Beispiel 118**

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

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

**Beispiel 119**

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

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



**Beispiel 120**

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

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

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.07 min.

**Beispiel 121**

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

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

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.86 min.

15 **Beispiel 122**

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

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

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

**Beispiel 123**

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

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

HPLC (Methode 6):  $rt$  = 3.16 min.

**Beispiel 124**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.59 min.

**Beispiel 125**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.63 min.

15 **Beispiel 125a**

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

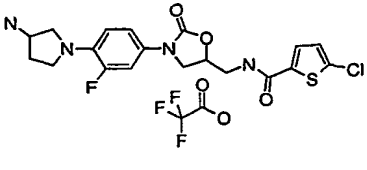
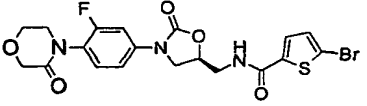
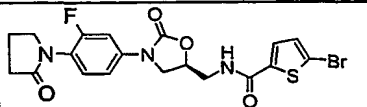
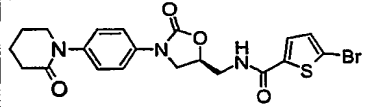
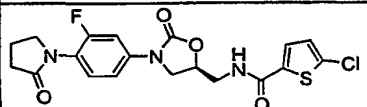
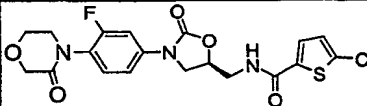
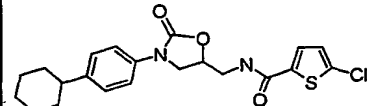
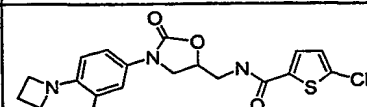
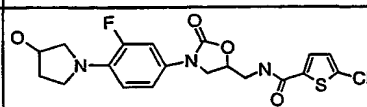
MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);

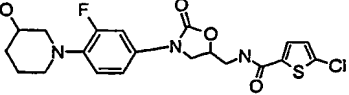
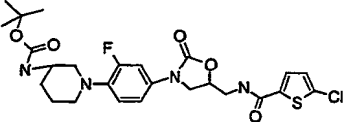
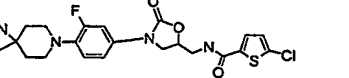

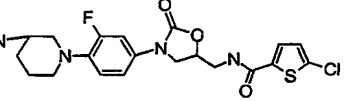

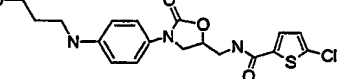
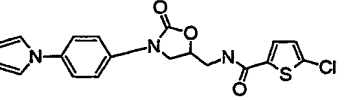
20 HPLC (Methode 4): rt = 3.25 min.

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

25

- 111 -

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

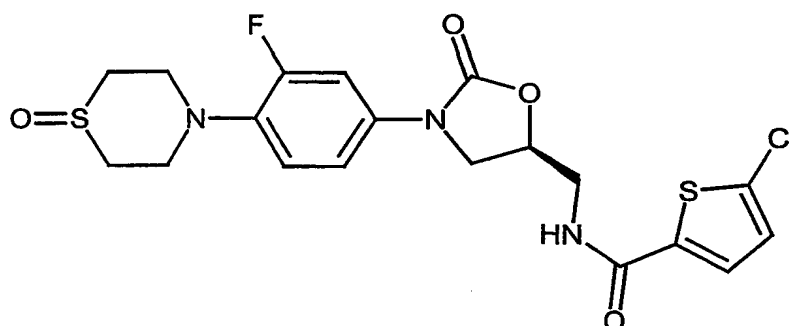
Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC <sub>50</sub> [μM]
134	 <p>aus 1-(4-Amino-phenyl)- piperidin-3-ol (Tong,L.K.J. et al.; J.Amer.Chem.Soc 1960; 82,1988).</p>	207	0,48
135		202	1,1
136	 	239	1,2
137	 	219	0,044
138		95	0,42
139		217	1,7

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

#### Beispiel 14

5

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



10

5-Chloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid (0.1 g, 0.22 mmol) aus Beispiel 3 in Methanol (0.77 ml) wird bei 0°C zu einer Lösung von Natriumperiodat (0.05 g, 0.23 mmol) in Wasser (0.54 ml) gegeben und 3 h bei 0°C gerührt. Anschließend gibt man 1 ml DMF hinzu und rührt 8 h bei RT. Nach Zugabe von weiteren 50 mg Natriumperiodat 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.

15

Smp.: 257°C;

20

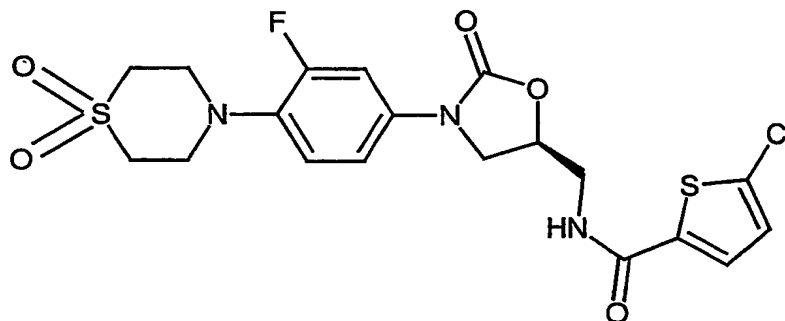
R<sub>f</sub> (Kieselgel, Toluol/Essigester 1:1) = 0.54 (Edukt = 0.46);

IC<sub>50</sub>-Wert = 1.1 μM;

MS (DCI) 489 (M+NH<sub>4</sub>), Cl-Muster.

**Beispiel 15****Darstellung von 5-Chloro-N-((5S)-3-[4-(1,1-dioxo-1[lambda]<sup>6</sup>,4-thiazinan-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

5



Man versetzt 5-Chloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid aus Beispiel 3 (0.1 g, 0.22  
 10 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.  
 15 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<sub>f</sub> (Toluol/Essigester 1:1) = 0.14 (Edukt = 0.46);20 IC<sub>50</sub>-Wert = 210 nM;MS (DCI): 505 (M+NH<sub>4</sub>), Cl-Muster.

**Beispiel 16****5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid N-oxid**

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

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

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

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

15

Das jeweilige cyanomethylphenylsubstituierte 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) wird zusammen mit Triethylamin (8.0 eq.) für ein bis zwei Tage bei RT in einer gesättigten Lösung von Schwefelwasserstoff in Pyridin 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<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft.

20

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

25

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

30

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

5 Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 31:**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.63 min

**Beispiel 32:**

15

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.61 min

20

**Beispiel 33:**

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

25

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.70 min



**Beispiel 34:**

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

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

**Beispiel 35:**

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

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

- 15 **Beispiel 140**

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

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

**Beispiel 141**

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

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

**Beispiel 142**

- 5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-piperidinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**
- 5 MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.83 min

**Beispiel 143**

- 10 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**
- MS (ESI): m/z (%) = 447 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.76 min

15 **Beispiel 144**

- 5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(cyclopentylamino)-2-iminoethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**
- MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);
- 20 HPLC (Methode 4): rt = 2.89 min

**Beispiel 145**

- 5-Chloro-N-[[3-(4-{2-imino-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**
- 25 MS (ESI): m/z (%) = 475 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.79 min

**Beispiel 146**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.83 min

**Beispiel 147**

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

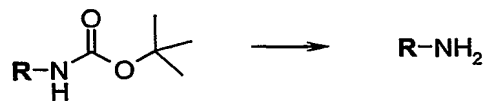
MS (ESI): m/z (%) = 470 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.84 min

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

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

20



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

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

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

#### **Beispiel 148**

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

ausgehend von Beispiel 92:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 349 (M-NH<sub>2</sub>, 25), 305 (100);

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

IC<sub>50</sub>: 2.2 μM

15

#### **Beispiel 149**

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

ausgehend von Beispiel 93:

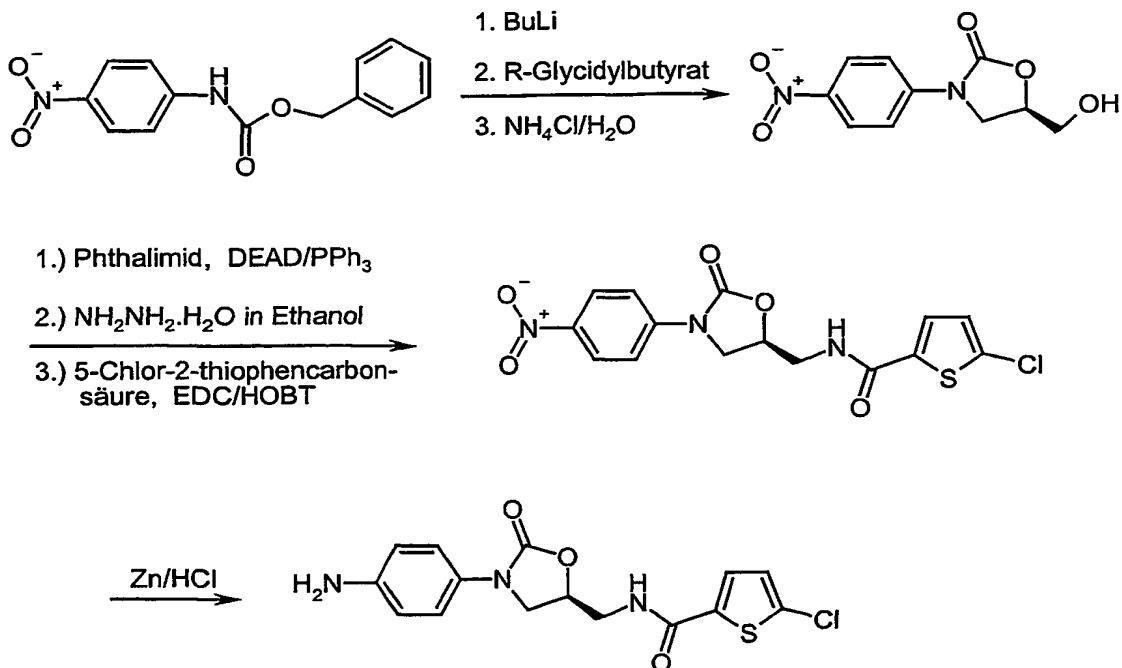
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 352 (M+H, 25);

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

IC<sub>50</sub>: 2 μM

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

- 121 -

**Beispiel 150****5** **5-Chloro-N-({3-[4-(glycylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von Beispiel 152:

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

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

**10** IC<sub>50</sub>: 2 μM**Beispiel 151****15** **5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on**

ausgehend von Beispiel 60:

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

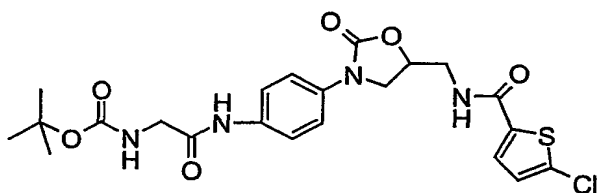
HPLC (Methode 3): rt (%) = 2.99 (100).

IC<sub>50</sub>: 2 μM

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

5 **Beispiel 152**

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



Zu einer Lösung von 751 mg (4.3 mmol) Boc-Glycin, 870 mg (6.4 mmol) HOBt (1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H<sub>2</sub>O), 1790 mg (4.7 mmol) HBTU [O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat] und 1.41 ml (12.9 mmol) *N*-Methylmorpholin in 15 ml DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) werden bei 0°C 754 mg (2.1 mmol) *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 149) gegeben. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit Wasser verdünnt wird. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 894 mg (79.7 % der Theorie);

15

20

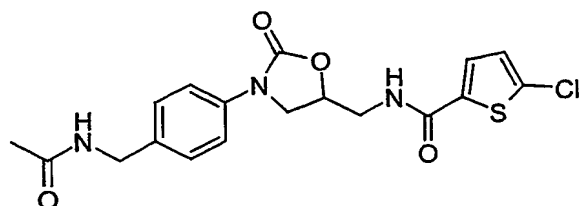
MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 526 (M+NH<sub>4</sub>, 100);

HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.17 (97).

**Beispiel 153**

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

- 123 -



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

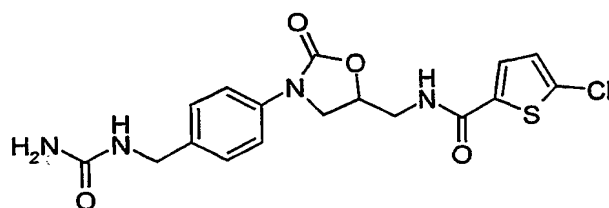
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 408 (M+H, 18), 305 (85);

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

10  $IC_{50}$ : 0.6  $\mu$ M

#### **Beispiel 154**

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

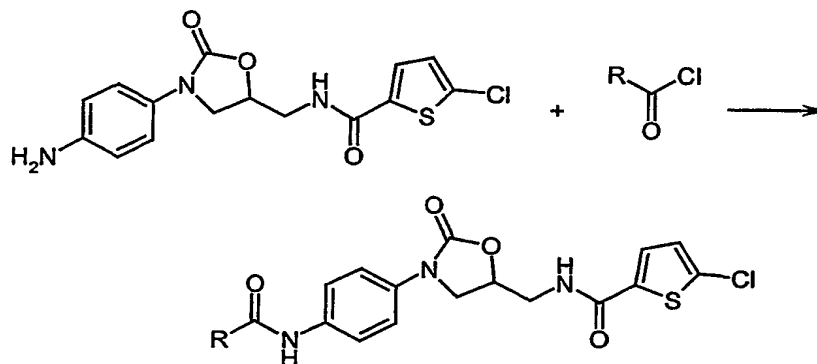


Zu einer Mischung von 30 mg (0.082 mmol) *N*-({3-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-  
 20 1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 148) in 1.0 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 0.19 ml (0.82 mmol) Trimethylsilylisocyanat getropft. Es wird über Nacht gerührt, bevor nach Zusatz von Ether das Produkt durch Filtration gewonnen wird. Ausbeute: 21.1 mg (52 % der Theorie),

- 124 -

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 409 (M+H, 5), 305 (72);HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.67 (83).IC<sub>50</sub>: 1.3  $\mu$ M

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



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

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

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

20 **Beispiel 155**

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

LC-MS:  $m/z$  (%) = 394 (M+H, 100);LC-MS (Methode 6):  $rt$  (%) = 3.25 (100).25 IC<sub>50</sub>: 1.2  $\mu$ M



**Beispiel 156**

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

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

LC-MS (Methode 6): rt (%) = 3.87 (100).

IC<sub>50</sub>: 1.3 μM

10 **Beispiel 157**

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

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

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

IC<sub>50</sub>: 0.73 μM

**Beispiel 158**

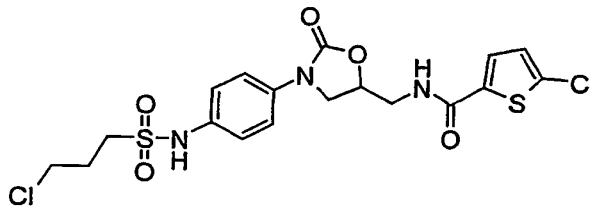
20 **N-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3,5-dimethyl-4-isoxazolcarboxamid**

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

IC<sub>50</sub>: 0.46 μM

25 **Beispiel 159**

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



5 Zu einer eisgekühlten Lösung von 26.4 mg (0.15 mmol) 3-Chloro-1-propansulfon-  
säurechlorid und 0.03 ml (0.2 mmol) Triethylamin in 3.5 ml absolutem Dichlor-  
methan werden 35 mg (0.1 mmol) *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-  
yl]-methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 149) gegeben. Nach 30  
min wird die Eiskühlung entfernt und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur  
gerührt, bevor 150 mg (ca. 5.5 eq) PS-Trisamine (Argonaut Technologies) und  
10 0.5 ml Dichlormethan zugesetzt werden. Die Suspension wird 2 h leicht gerührt,  
filtriert (das Harz wird mit Dichlormethan/Methanol nachgewaschen) und das Filtrat  
eingengt. Das Produkt wird durch präparative RP-HPLC gereinigt. Ausbeute: 19.6  
mg (40 % der Theorie),

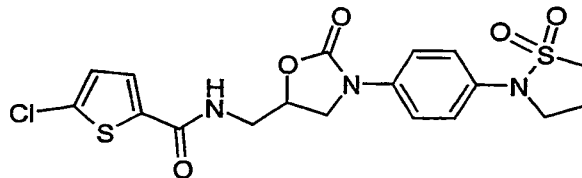
LC-MS:  $m/z$  (%) = 492 (M+H, 100);

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

15  $IC_{50}$ : 1.7  $\mu$ M

### Beispiel 160

20 **5-Chloro-*N*-({3-[4-(1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-  
5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

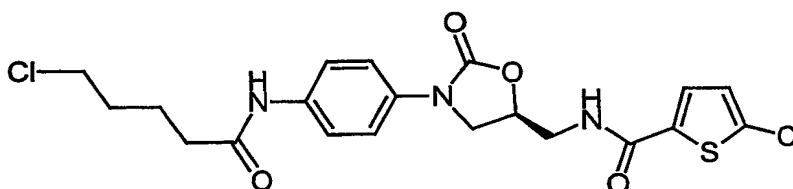


25 Eine Mischung aus 13.5 mg (0.027 mmol) 5-Chloro-*N*-{[3-(4-{{(3-chloropropyl)sul-  
fonyl}amino}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophen-carboxamid

(aus Beispiel 159) und 7.6 mg (0.055 mmol) Kaliumcarbonat in 0.2 ml DMF wird 2 h auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch präparative Dünnschichtchromatographie (Silicagel, Dichlormethan/Methanol, 95:5) gereinigt. Ausbeute: 1.8 mg (14.4 % der Theorie),  
 5 MS (ESI): m/z (%) = 456 (M+H, 15), 412 (100);  
 LC-MS (Methode 4): rt (%) = 3.81 (90).  
 IC<sub>50</sub>: 0.14 µM

10 **Beispiel 161**

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

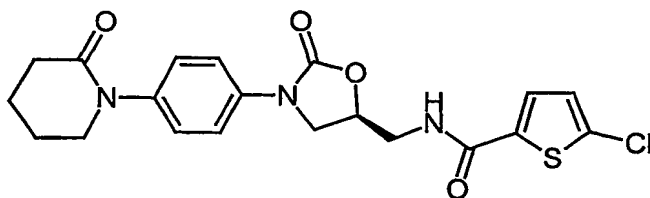


15

0.5 g (1.29 mmol) N-{{{(5S)-3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 149) werden in 27 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 0.2 g (1,29 mmol) 5-Chlorvaleriansäurechlorid sowie 0.395 ml (2.83  
 20 mmol) Triethylamin versetzt. Man dampft den Ansatz im Vakuum ein und chromatographiert auf Kieselgel mit einem Toluol/Essigester=1:1 -> Essigester-Gradienten. Man erhält 315 mg (52% d.Th.) eines Feststoffs.  
 Smp.: 211°C.

25 **Beispiel 162**

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



Man gibt unter inerten Bedingungen zu 5 ml DMSO 30 mg 60-proz. NaH in  
 5 Paraffinöl und erwärmt 30 min lang auf 75°C bis zur Beendigung der Gasentwick-  
 lung. Anschließend tropft man eine Lösung von 290 mg (0.617 mmol) 5-Chloro-N-  
 [((5S)-3-{4-[(5-chloropentanoyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-  
 2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 161) in 5 ml Methylenchlorid hinzu und rührt  
 über Nacht bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird abgebrochen und das Gemisch in  
 10 100 ml Wasser gegeben und mit Essigester extrahiert. Die eingedampfte organische  
 Phase wird auf einer RP-8 Säule chromatographiert und mit Acetonitril/Wasser  
 eluiert. Man erhält 20 mg (7.5% d.Th.) der Zielverbindung.

Smp.: 205°C;

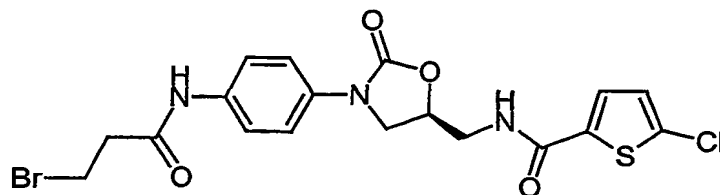
15 *NMR* (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 1.85 (m,4H), 2.35 (m,2H), 3.58 (m,4H), 3.85  
 (m,1H), 4.2 (t,1H), 4.82 (m,1H), 7.18 (d,1H,thiophen), 7.26 (d,2H), 7.5 (d,2H), 2.68  
 (d,1H,thiophen), 9.0 (t,1H,CONH).

IC<sub>50</sub>: 2.8 nM

### Beispiel 163

20

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

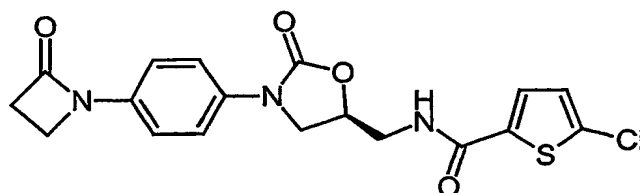


25

wird in analoger Weise aus Beispiel 149 erhalten.

**Beispiel 164**

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



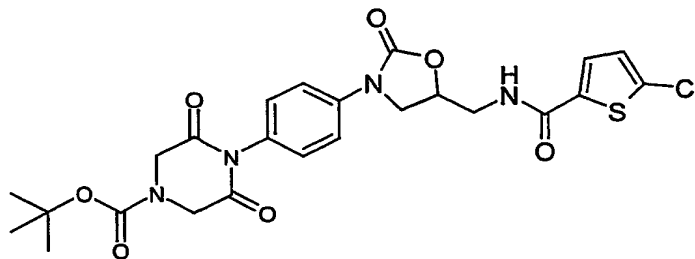
10 wird in analoger Weise durch Cyclisierung der offenkettigen Brompropionylverbindung aus Beispiel 163 mittels NaH/DMSO erhalten.

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

IC<sub>50</sub>: 380 nM

**Beispiel 165**

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



20

Zu einer Lösung von 199 mg (0.85 mmol) Boc-Iminodiessigsäure, 300 mg (2.2 mmol) HOBT, 0.66 ml (6 mmol) *N*-Methylmorpholin und 647 mg (1.7 mmol) HBTU werden 300 mg (0.85 mmol) *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid in 6 ml einer Mischung aus DMF

- 130 -

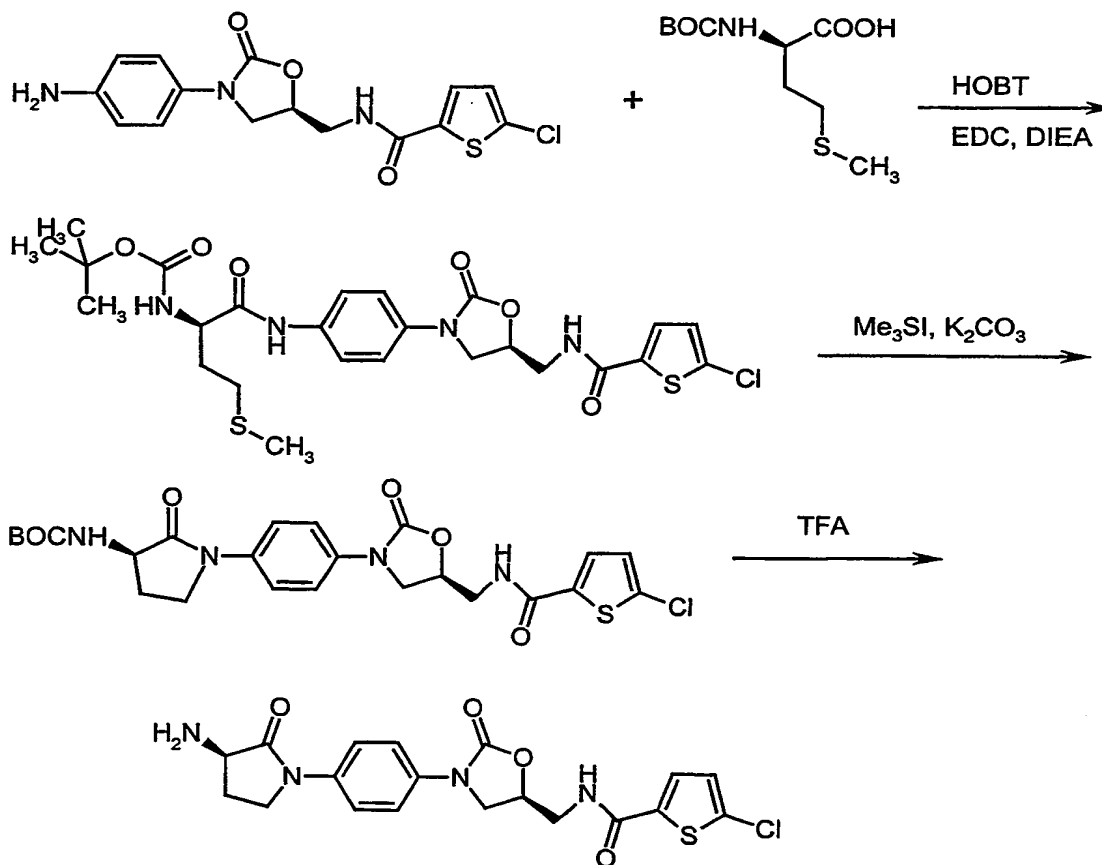
und Dichlormethan (1:1) gegeben. Die Mischung wird über Nacht gerührt, bevor nach Verdünnen mit Dichlormethan mit Wasser, gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen wird. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan/Methanol 98:2) gereinigt. Ausbeute: 134 mg (29 % der Theorie); MS (ESI): m/z (%) = 571 (M+Na, 82), 493 (100); HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.39 (90). IC<sub>50</sub>: 2 µM

10

**Beispiel 166**

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

15



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

5 429 mg (1.72 mmol) N-BOC-D-Methionin, 605 mg (1.72 mmol) N-{{[(5S)-3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid, und 527 mg (3.44 mmol) HOBt-Hydrat werden in 35 ml DMF gelöst, mit 660 mg (3.441 mmol) EDCI Hydrochlorid und anschliessend tropfenweise mit 689 mg (5.334 mmol) N-Ethyl-diisopropylamin versetzt. Man rührt bei Raumtemperatur  
10 zwei Tage lang. Die erhaltene Suspension wird abgesaugt und der Rückstand mit DMF gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit etwas Kieselgel versetzt, im Vakuum eingedampft und auf Kieselgel mit einem Toluol -> T10EE7 - Gradienten chromatographiert. Man erhält 170 mg (17% d.Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt von 183°C.

15  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester=1:1):0.2.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ=1.4 (s,1H,BOC), 1.88-1.95 (m,2H), 2.08 (s,3H,SMe), 2.4-2.5 (m,2H, teilweise verdeckt durch DMSO), 3.6 (m,2H), 3.8 (m,1H), 4.15 (m,2H), 4.8 (m,1H), 7.2 (1H, thiophen), 7.42 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.6 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.7 (d, 1H, thiophen), 8.95 (t,1H,  
20 CH<sub>2</sub>NHCO), 9.93 (bs,1H,NH).

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

25 170 mg (0.292 mmol) N2-(tert-butoxycarbonyl)-N1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-D-methioninamid werden in 2 ml DMSO gelöst und mit 178.5 mg (0.875 mmol) Trimethylsulfoniumiodid sowie 60.4 mg (0.437 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 3.5 Stunden bei 80°C gerührt. Anschliessend wird im Hochvakuum eingedampft und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Es verbleiben 99 mg der Zielverbindung.  
30

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ =1.4 (s,1H,BOC), 1.88-2.05 (m,1H), 2.3-2.4 (m,1H), 3.7-3.8 (m,3H), 3.8-3.9 (m,1H), 4.1-4.25 (m,1H), 4.25-4.45 (m,1H), 4.75-4.95 (m,1H), 7.15 (1H, thiophen), 7.25 (d,1H), 7.52 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.65 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.65 (d, 1H, thiophen), 9.0 (breites s,1H).

5

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

Man suspendiert 97 mg (0.181 mmol) tert-butyl (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrrolidinylcarbamate in 4 ml Methylenchlorid, gibt 1.5 ml Trifluoressigsäure hinzu und rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur. Anschliessend wird im Vakuum eingedampft und auf einer RP-HPLC gereinigt (Acetonitril/Wasser/0.1%TFA-Gradient). Man erhält nach Eindampfen der betreffenden Fraktion 29 mg (37% d.Th.) der Zielverbin-

15

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>,EtOH/TEA=17:1) 0.19.

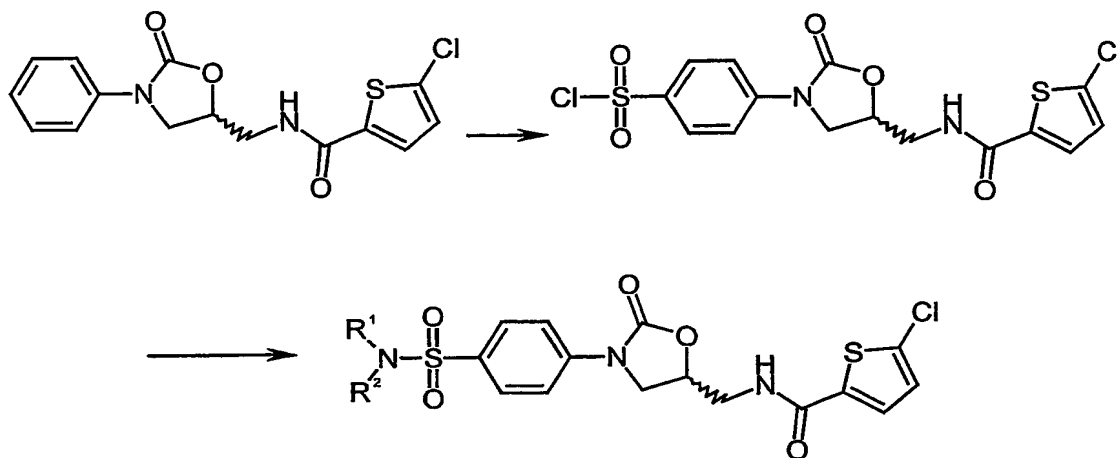
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ =1.92-2.2 (m,1H), 2.4-2.55 (m,1H, teilweise verdeckt durch DMSO-peak), 3.55-3.65 (m,2H), 3.75-3.95 (m,3H), 4.1-4.3 (m,2H), 4.75-4.9 (m,1H), 7.2 (1H, thiophen), 7.58 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.7 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.68 (d, 1H, thiophen), 8.4 (breites s,3H, NH<sub>3</sub>), 8.9 (t,1H,NHCO).

20



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

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



10 Zu Chlorsulfonsäure (12 eq.) wird unter Argon bei 5°C 5-Chloro-*N*-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 96) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 2 h gerührt und anschließend auf Eiswasser gegeben. Der ausfallende Niederschlag wird filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

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

20

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 167**

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

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

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

IC<sub>50</sub>: 0.5 μM

**Beispiel 168**

10

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

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

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

15

**Beispiel 169**

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

20 MS (ESI): m/z (%) = 484 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster;

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

**Beispiel 170**

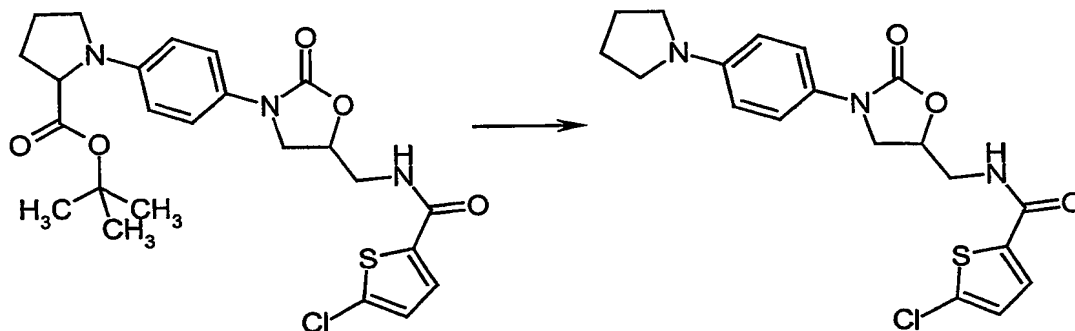
25 **5-Chloro-N-[(3-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

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

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

**Beispiel 171****5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

5



780 mg (1.54 mmol) tert.-Butyl-1-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}prolinat werden in 6 ml Dichlormethan  
 10 und 9 ml Trifluoressigsäure gelöst und das Gemisch wird zwei Tage lang bei 40°C gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und mit Ether und 2 N Natronlauge verrührt. Die wässrige Phase wird eingeeengt und mit Ether und 2 N Salzsäure verrührt. Die organische Phase dieser Extraktion wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert  
 15 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH/konz. wässr. NH<sub>3</sub>-Lsg. = 100/1/0.1 bis 20/1/0.1).

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.81 min.

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

- 5 [1] Säule: Kromasil C18, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.01 M HClO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: -> 0.5 min 98%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A
- 10 [2] Säule: Kromasil C18 60\*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.01 M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: -> 0.5 min 90%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A
- 15 [3] Säule: Kromasil C18 60\*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.005 M HClO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: -> 0.5 min 98%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A
- 20 [4] Säule: Symmetry C18 2.1x150 mm, Säulenofen: 50°C, Fluss = 0.6 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.6 g 30%ige HCl/ 1 Wasser, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: 0.0 min 90%A -> 4.0 min 10%A ->9 min 10%A
- 25 [5] MHZ-2Q, Instrument Micromass Quattro LCZ  
Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 ml min<sup>-1</sup>, Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A -> 4 min 90% A -> 6 min 90% A
- 30 [6] MHZ-2P, Instrument Micromass Platform LCZ  
Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A -> 4 min 90% A -> 6 min 90% A
- [7] MHZ-7Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5% A -> 1 min 5% A -> 5 min 90% A -> 6 min 90% A

5

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

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

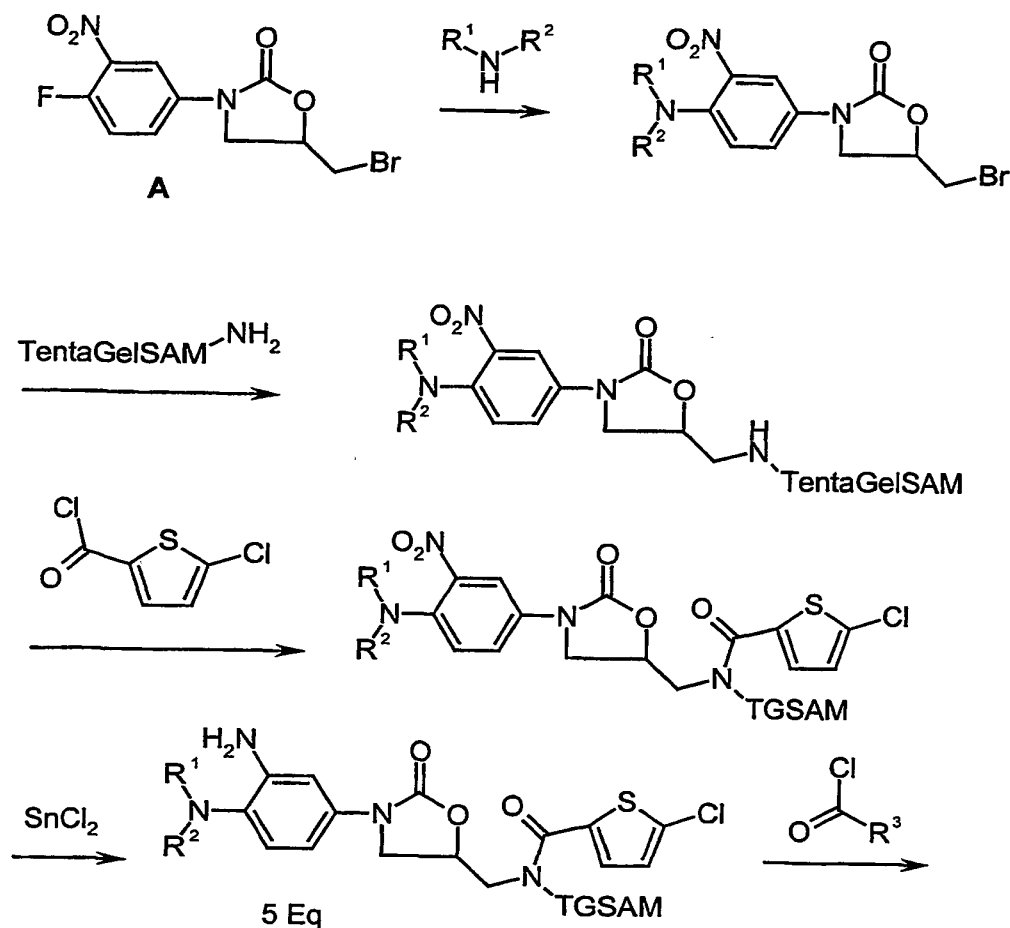
10

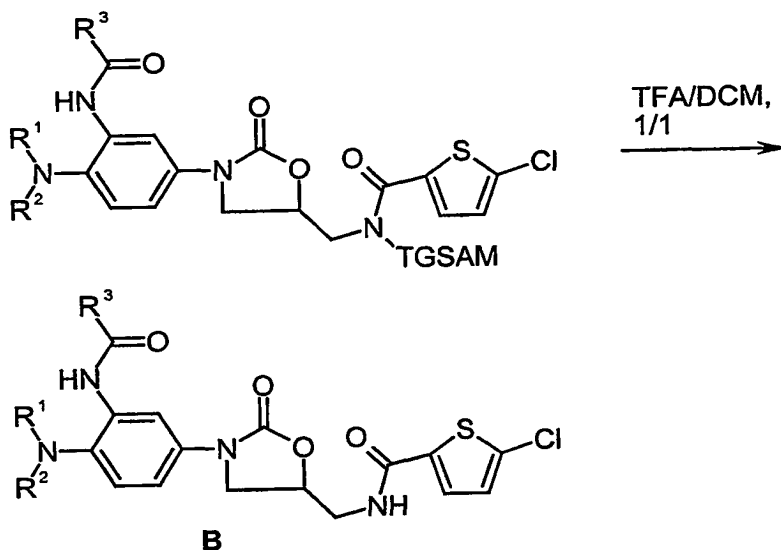
5-(Brommethyl)-3-(4-fluor-3-nitrophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on A (dargestellt aus Epibromhydrin und 4-Fluor-3-nitrophenylisocyanat mit LiBr/Bu<sub>3</sub>PO in Xylol analog US 4128654, Bsp.2) (1,20 g, 3,75 mmol) und Ethyldiisoproylamin (DIEA, 1,91 ml, 4,13 mmol) wurden in DMSO (70 ml) gelöst, mit einem sekundären Amin (1,1 eq, Aminkomponente 1) versetzt und 5 h bei 55°C umgesetzt. Zu dieser Lösung wurde TentaGel SAM Harz (5,00 g, 0,25 mmol/g) gegeben und 48 h bei 75°C reagiert. Das Harz wurde filtriert und wiederholt mit Methanol (MeOH), Dimethylformamid (DMF), MeOH, Dichlormethan (DCM) und Diethylether gewaschen und getrocknet.

20 Das Harz (5,00 g) wurde in Dichlormethan (80 ml) suspendiert, mit DIEA (10 eq) und 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid [hergestellt durch Reaktion von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (5 eq) und 1-Chlor-1-Dimethylamino-2-methylpropen (5 eq) in DCM (20 ml) bei Raumtemperatur für 15 Minuten] versetzt und 5 h bei Raumtemperatur reagiert. Das erhaltene Harz wurde filtriert und wiederholt mit MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Anschließend wurde das Harz in DMF/Wasser (v/v 9:2, 80 ml) suspendiert, mit SnCl<sub>2</sub>\*2H<sub>2</sub>O (5 eq) versetzt und 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Das Harz wurde wiederum wiederholt mit MeOH, DMF, Wasser, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Dieses Harz wurde in DCM suspendiert, mit DIEA (10 eq) und bei 0°C mit einem Säurechlorid (5 eq Säurederivat 1) versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht reagiert.

30 Carbonsäuren wurden vor der Umsetzung durch Reaktion mit 1-Dimethylamino-1-

chlor-2-methylpropen (1 eq, bezogen auf die Carbonsäure) in DCM bei Raumtemperatur für 15 min in die korrespondierenden Säurechloride überführt. Das Harz wurde wiederholt mit DMF, Wasser, DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Im Falle der Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren als Säurederivat 1 wurde die Fmoc-Schutzgruppe im letzten Reaktionsschritt durch Umsetzung mit Piperidin/DMF (v/v, 1/4) bei Raumtemperatur für 15 Minuten abgespalten und das Harz mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Die Produkte wurden anschließend mit Trifluoressigsäure (TFA)/DCM (v/v, 1/1) von der festen Phase gespalten, das Harz wurde abfiltriert und die Reaktionslösungen wurden eingedampft. Die Rohprodukte wurden über Kieselgel filtriert (DCM/MeOH, 9:1) und eingedampft um einen Satz von Produkten **B** zu erhalten.





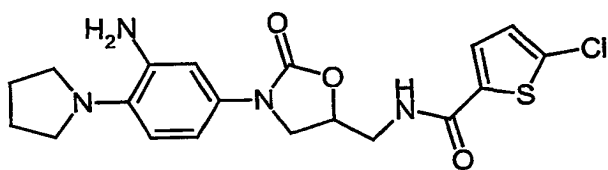
Durch festphasenunterstützte Synthese hergestellte Verbindungen:

5

**Beispiel 172**

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

10



15

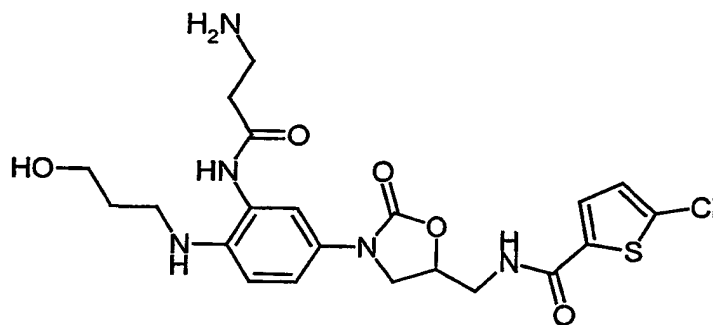
Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 5 g (1,25 mmol) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Reduktion mit  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  erhaltene Anilin wurde ohne weiteren Acylierungsschritt von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Das Rohprodukt wurde zwischen Ethylacetat und  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung verteilt, die organische Phase wurde mit  $\text{NaCl}$  ausgesalzen, dekantiert und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Vakuum-Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat, 3:1 – 1:2) gereinigt.

20

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.95 – 2.08, br, 4 H; 3.15-3.30, br, 4 H; 3.65-3.81, m, 2 H; 3.89, ddd, 1H; 4.05, dd, 1 H; 4.81, dddd, 1 H; 6.46, dd, 1 H; 6.72, dd, 1 H; 6.90, dd, 1 H; 6.99, dd, 1 H; 7.03, dd, 1 H; 7.29, d, 1 H.

5 **Beispiel 173**

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



10

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

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 2.31, tt, 2 H; 3.36, t, 2 H; 3.54, t, 2 H; 3.62, t, 2 H; 3.72, dd, 1 H; 3.79, dd, 1 H; 4.01, dd, 1 H; 4.29, dd, 2 H; 4.43, t, 2 H; 4.85–4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 4.48 – 7.55, m, 2 H; 7.61, d, 1 H; 7.84, d, 1 H.

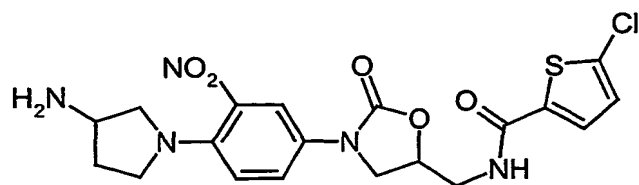
20

**Beispiel 174**

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

25





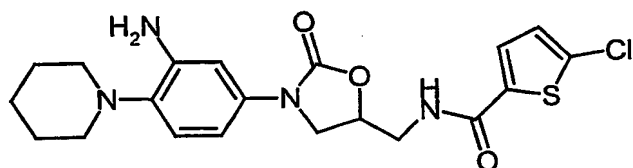
Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden  
 130 mg (32,5  $\mu$ mol) TentaGel SAM Harz mit *tert*-Butyl 3-pyrrolidinylcarbamate als  
 5 Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Acylierung mit 5-Chlorthiophencarbonsäure  
 erhaltene Nitrobenzolderivat wurde von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

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OH): 2.07-2.17, m, 1 H; 2.39-2.49, m, 1 H; 3.21-3.40, m, 2  
 10 H; 3.45, dd, 1 H; 3.50-3.60, m, 1 H; 3.67, dd, 1 H; 3.76, dd, 1 H; 3.88-4.00, m, 2 H;  
 4.14 - 4.21, t, 1 H; 4.85 - 4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 7.11, d, 1 H; 7.52, d, 1 H; 7.66,  
 dd, 1 H; 7.93, d, 1 H.

### Beispiel 175

15

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



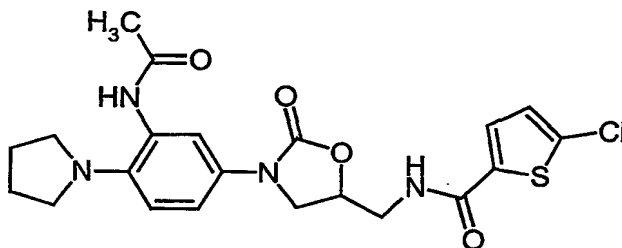
20

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

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OH): 1.65–1.75, m, 2 H; 1.84–1.95, m, 4 H; 3.20–3.28, m, 4 H; 3.68, dd, 1 H; 3.73, dd, 1H; 3.90, dd, 1 H; 4.17, dd, 1 H; 4.80–4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.05, dd, 1 H; 7.30–7.38, m, 2H; 7.50, d, 1 H.

5 **Beispiel 176**

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



10

Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32.5 µmol) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat 1 und Acetylchlorid als Säurederivat 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde zwischen Ethylacetat und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung verteilt, die organische Phase wurde mit NaCl ausgesalzen, dekantiert und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch

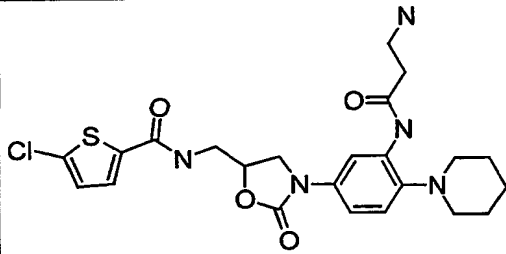
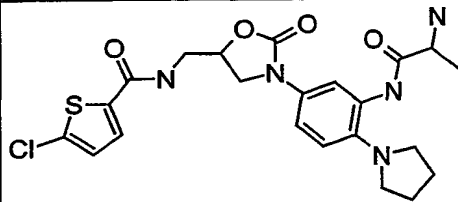
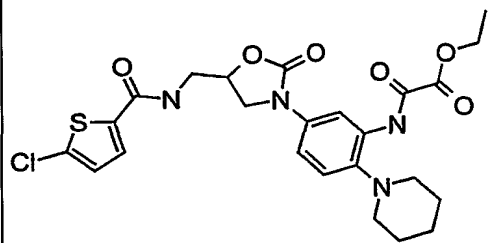
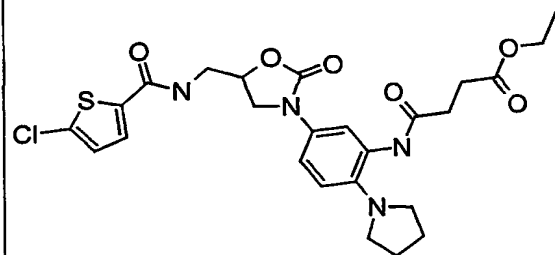
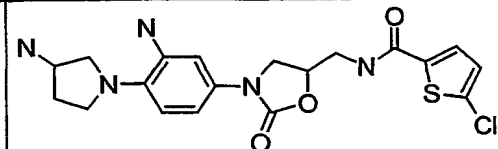
15

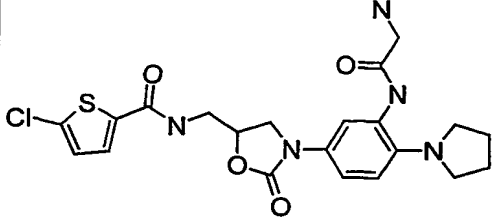
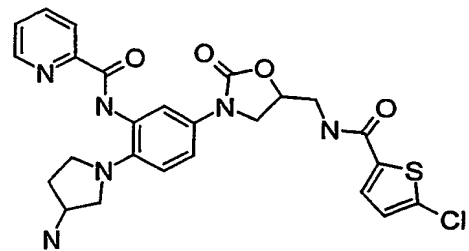
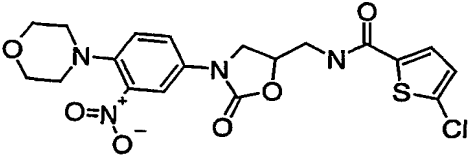
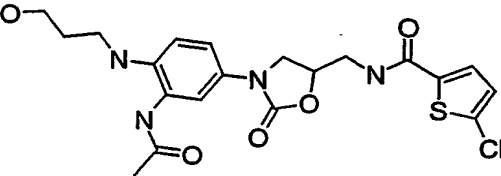
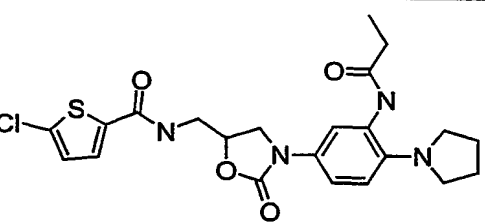
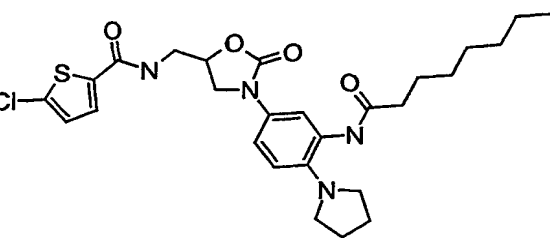
Vakuum-Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat, 1:1-0:1) gereinigt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OH): 1.93 – 2.03, br, 4 H; 2.16, s, 3 H; 3.20–3.30, br, 4 H; 3.70, d, 2 H; 3.86, dd, 1H; 4.10, dd, 1 H; 4.14, dd, 1 H; 4.80–4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.07, d, 1 H; 7.31, dd, 1 H; 7.51, d, 1 H; 7.60, d, 1 H.

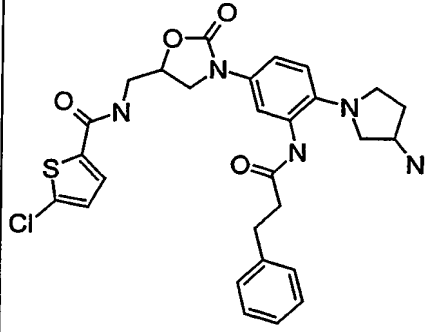
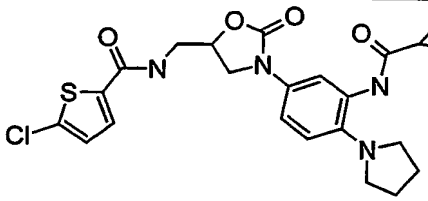
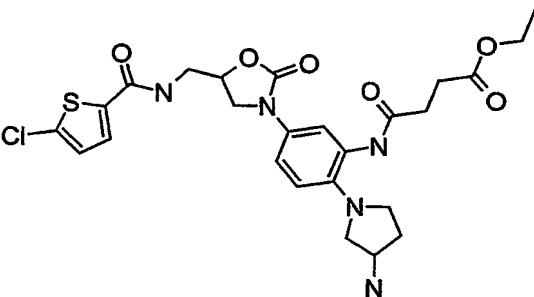
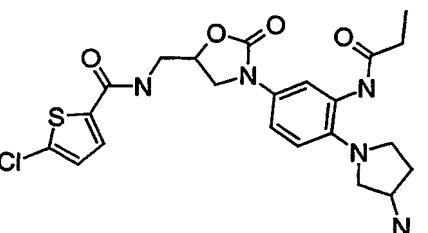
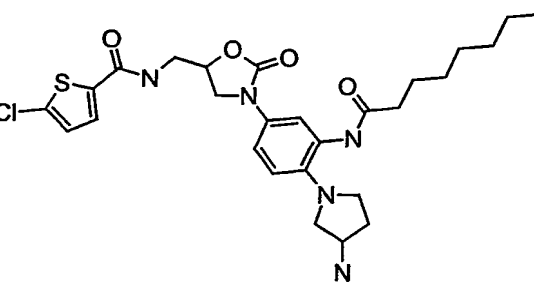
20

Analog zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

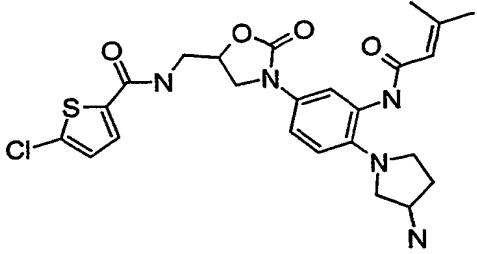
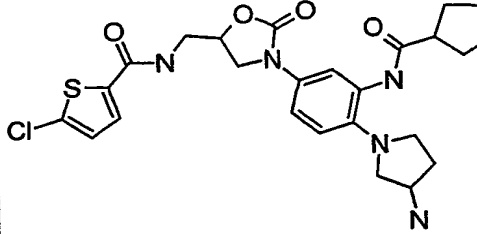
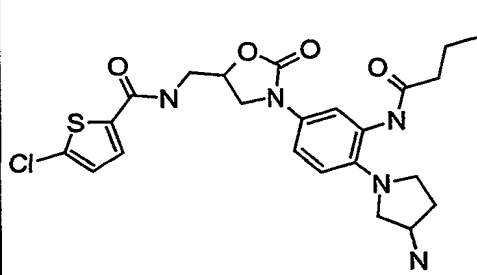
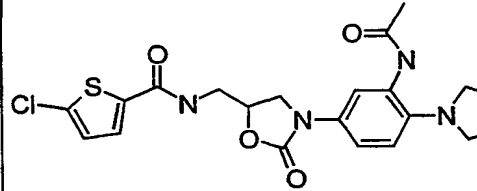
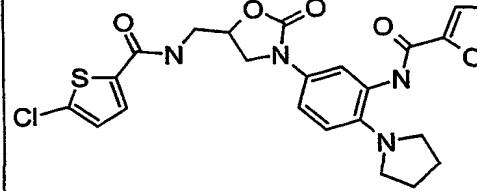
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
177		2,62	79,7
178		2,49	33,7
179		4,63	46,7
180		3,37	44,8
181		2,16	83

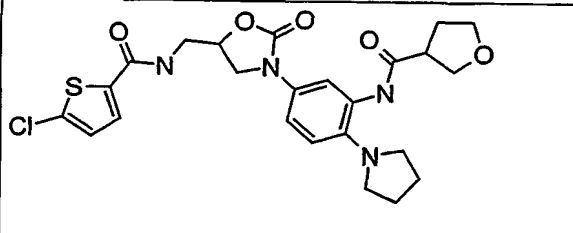
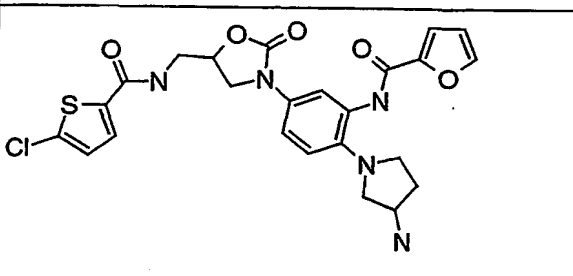
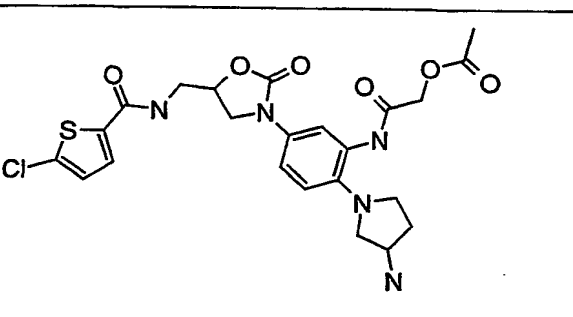
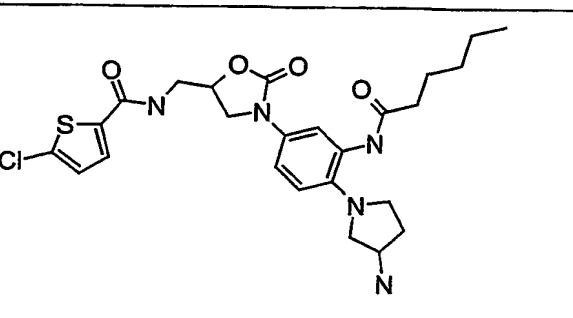
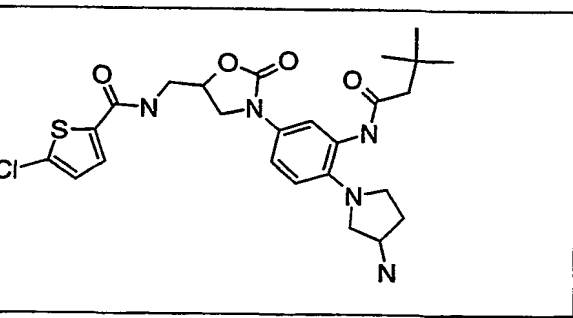
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
182		2,31	93,3
183		2,7	100
184		3,91	51
185		2,72	75,2
186		3,17	46
187		4,61	50,2

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

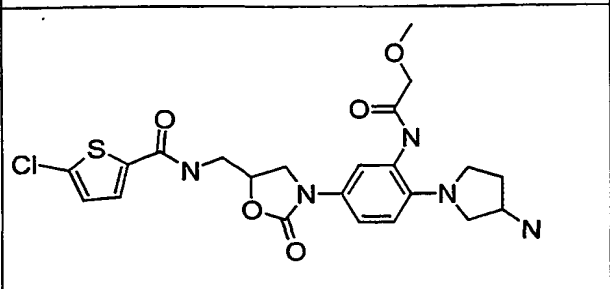
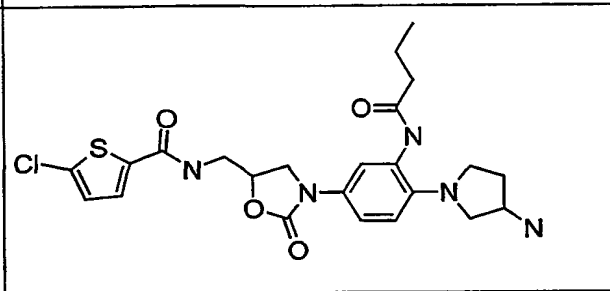
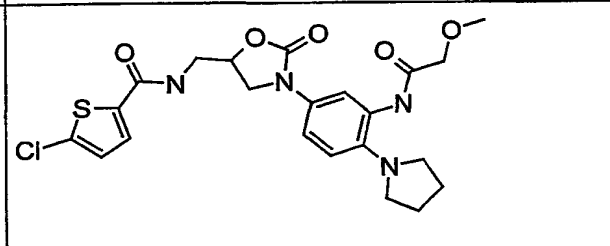
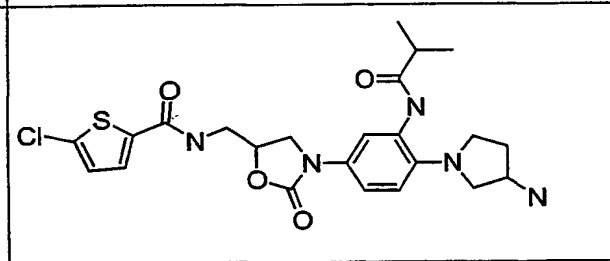
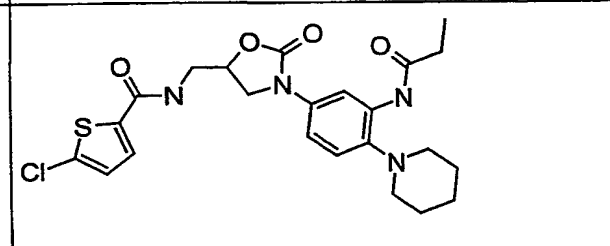
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit HPLC	
			[%]
193		2,87	50,1
194		3,25	71,1
195		2,66	67
196		2,4	52,1
197		3,13	48,9

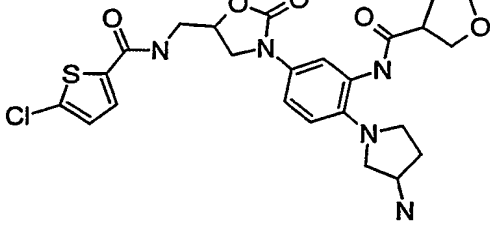
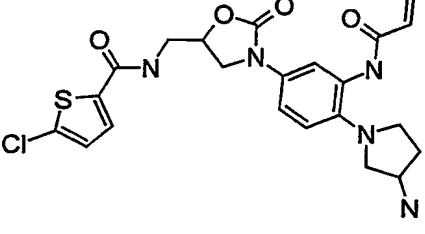
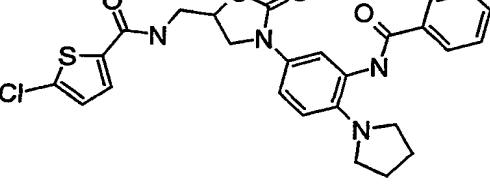
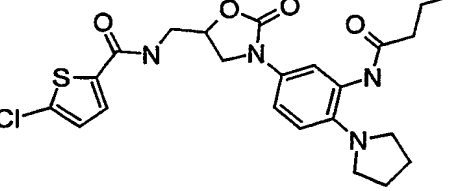
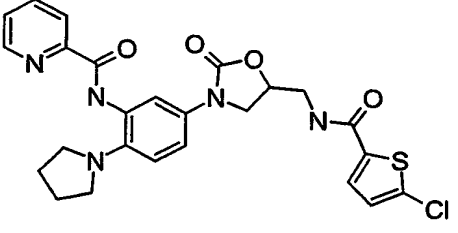
- 147 -

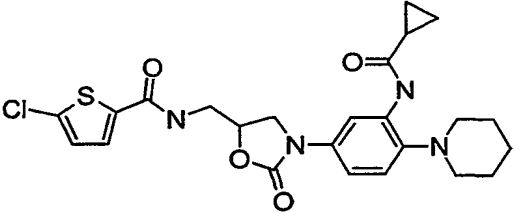
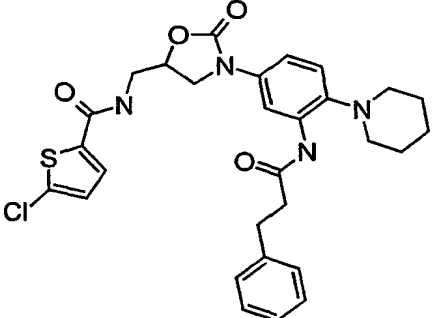
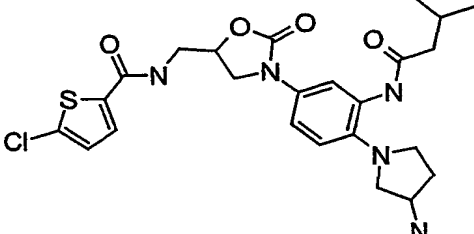
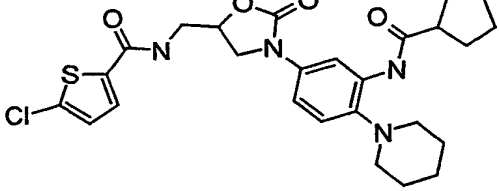
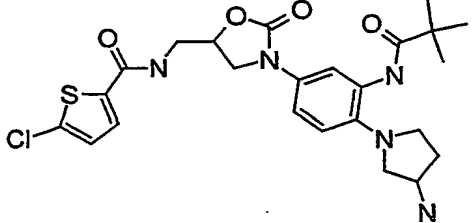
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
198		2,67	75,5
199		2,72	65,7
200		2,71	57,3
201		2,22	100
202		3,89	75,7

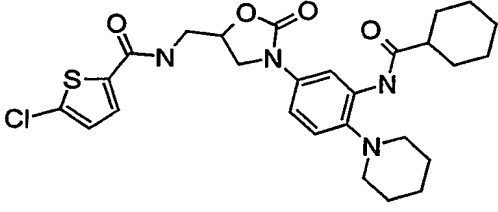
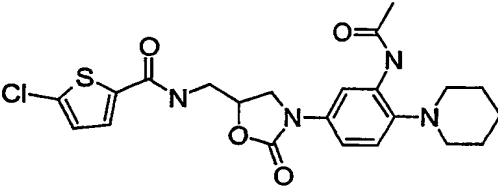
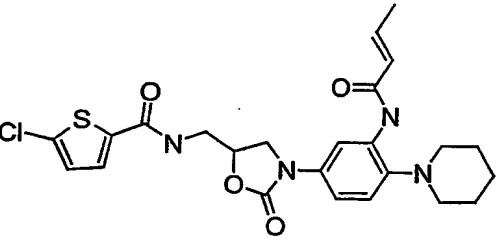
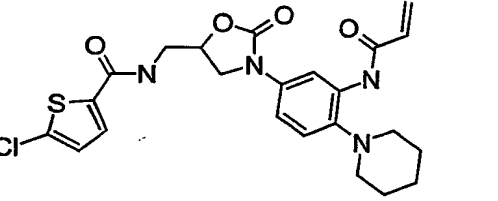
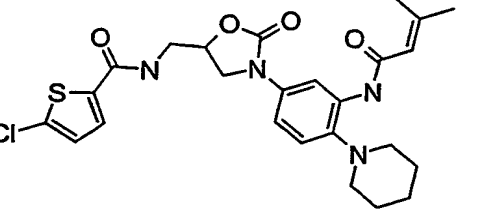
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
203		3,19	49,6
204		2,55	88,2
205		2,44	68,6
206		2,86	71,8
207		2,8	63,6

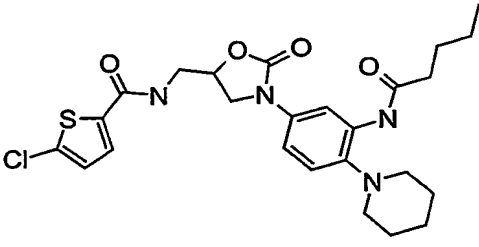
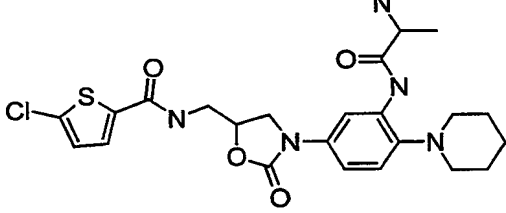
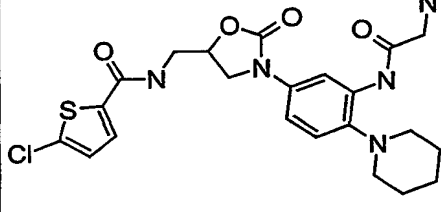
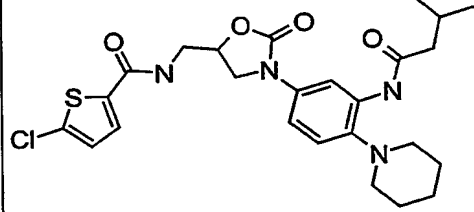
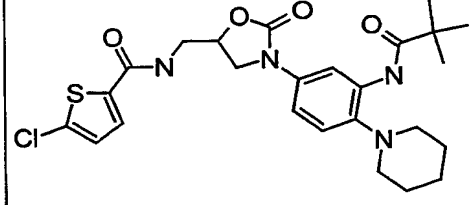


Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
208		2,41	77
209		2,56	67,9
210		3,67	78,4
211		2,54	69,8
212		3,84	59,2

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

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

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

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

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