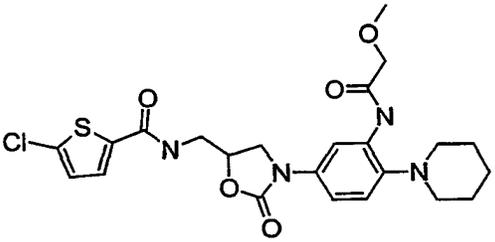
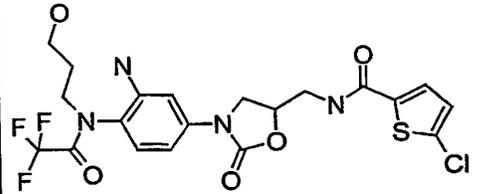
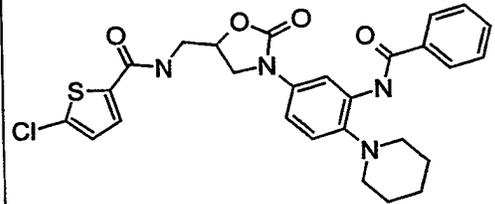
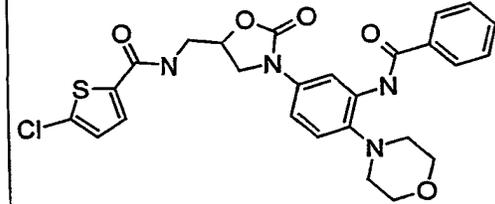
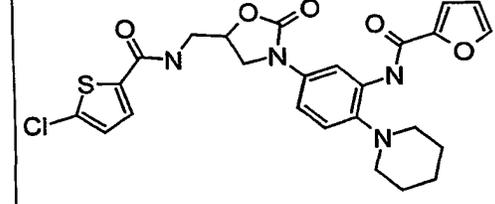
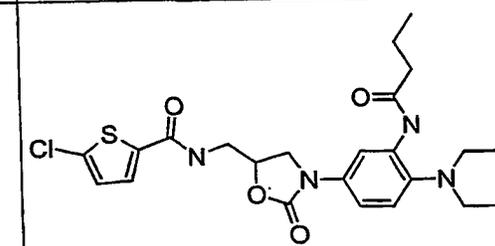
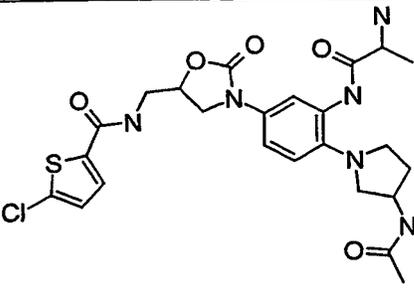
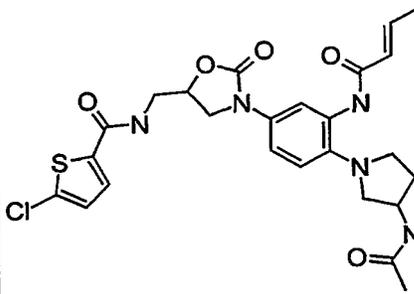
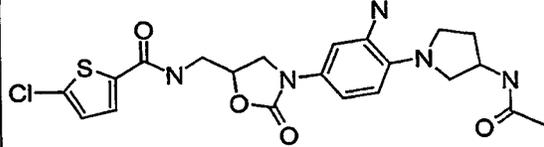
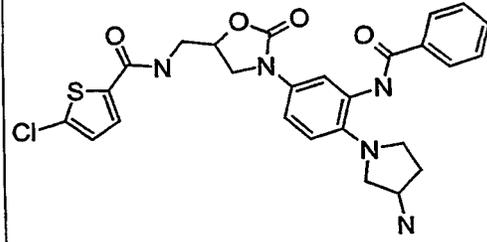
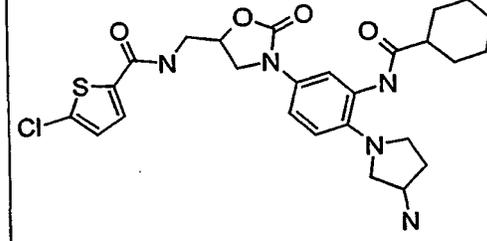
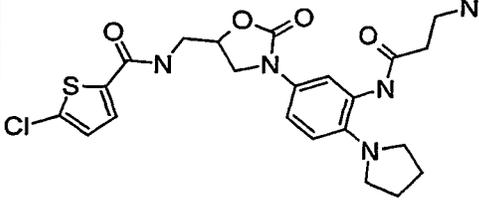


Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
238		4,4	75,3
239		4,24	62,2
240		4,76	75,1
241		4,17	72,5
242		4,6	74,8
243		4,12	51,6

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

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

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

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

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

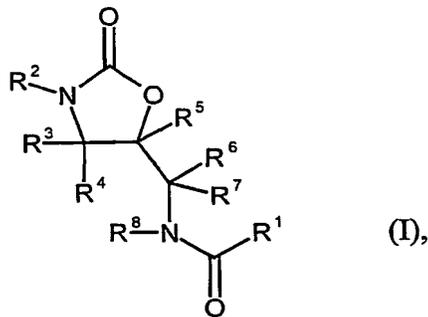
Der Nachweis der Substanzen erfolgte mittels eines Micromass Quattro LCZ MS, Ionisierung: ESI positiv/negativ.

Bei den oben aufgeführten Strukturen, die den oder die Reste ,  oder -O

beinhalten, ist stets eine ,  oder -OH-Funktion gemeint.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



5

in welcher:

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

10

R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

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

15

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.

20

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

25

R¹ 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; (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann; (C₃-C₇)-Cycloalkyl; (C₁-C₈)-Alkoxy; Imidazolinyll; -C(=NH)NH₂; Carbamoyl; und Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkyl-aminocarbonyl,

R² für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

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

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

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten 4- bis 9-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Hetero-

- 161 -

atome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

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

5

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C₁-C₆)-Alkanoyl; (C₃-C₇)-Cycloalkanoyl; (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl; (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₆)-Alkanoyloxymethyloxy; (C₁-C₄)-Hydroxyalkylcarbonyl; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl,

10

15

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

20

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

25

R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, Carbamoyl, Trifluormethyl, Phenyl oder Pyridyl bedeuten, und/oder

30

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

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

15 wobei

20 R^{33} (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxy- (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonyl- (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_4) -Aminoalkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonyl, (C_1-C_4) -Alkanoyl- (C_1-C_4) -alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, (C_1-C_6) -Alkenyl, (C_1-C_8) -Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Acetyl substituiert sein kann, (C_6-C_{14}) -Aryl, (C_5-C_{10}) -Heteroaryl, Trifluormethyl, Tetrahydrofuran-yl oder Butyrolacton bedeutet,

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_6) -Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,

ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest R^1 ein unsubstituierter 2-Thiophenrest ist und gleichzeitig der Rest R^2 einen ein- oder mehrfach substituierten Phenylrest darstellt und gleichzeitig die Reste R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 jeweils Wasserstoff bedeuten.

5

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

10

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

15

R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

20

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

25

D-M-B-,

wobei:

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

30

5

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;

10

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

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

15

wobei

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

20

25

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

30

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

5 R^{27} , R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten, und/oder

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

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

20

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

25 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.

30

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

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

10

R² für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

15

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

20

wobei:

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

25

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;

30

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

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

5

wobei

10

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

15

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

20

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

25

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

30

R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoff-
atom, 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

5

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

10

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

15

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,

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

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

25

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

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 Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

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

15 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der ein Stickstoffatom und gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom und/oder Hetero-Kettenglied aus der Reihe S, SO, SO₂ und O; oder bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S,
 20 SO, SO₂ und O enthält;

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

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; Pyridyl; (C₁-C₃)-Alkanoyl; (C₆-C₁₀)-Arylcarbonyl; (C₅-C₆)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethyloxy;

30

- 170 -

-CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-Alkyl;
und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

5

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

10

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

15

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

20

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

25

30

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

- 171 -

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und
für Wasserstoff oder für (C₁-C₄)-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 gleich-
10 zeitig die Reste R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 jeweils Wasserstoff bedeuten.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekenn-
zeichnet, dass

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 Hetero-
cyclus steht,

der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

25 der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoff-
atom eine Carbonylgruppe besitzt und

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

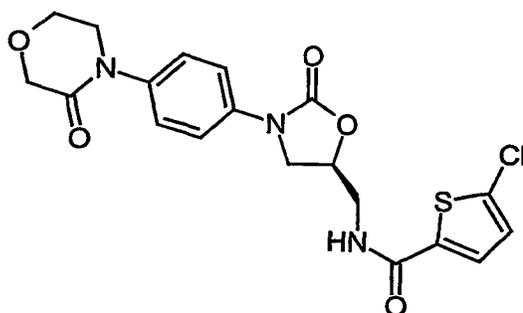
30 wobei

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

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

10 und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

7. Verbindung nach Anspruch 1 mit der folgenden Formel

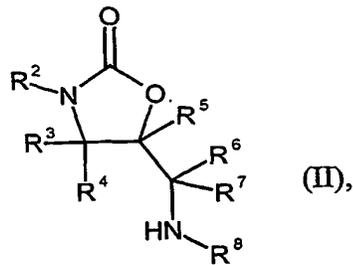


15 und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

8. Verfahren zur Herstellung von substituierten Oxazolidinonen gemäß Ansprüchen 1 bis 7, wobei man entweder gemäß einer Verfahrensalternative

20 [A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

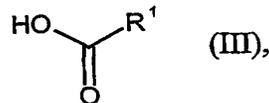
- 173 -



in welcher

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

mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)



10

in welcher

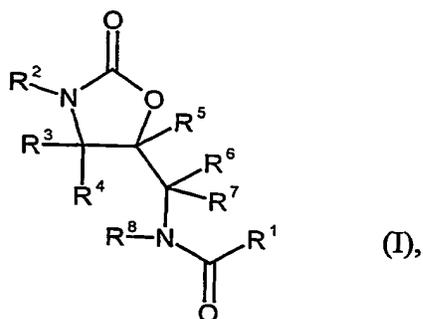
der Rest R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

15

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

20

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



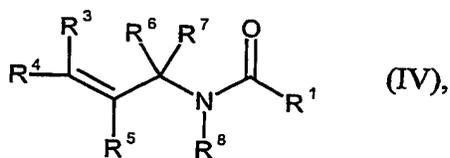
in welcher

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

umsetzt,

10 oder aber gemäß einer Verfahrensalternative

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



15

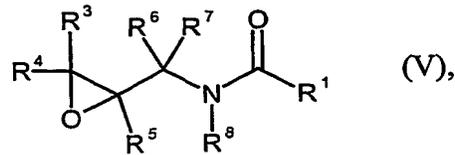
in welcher

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

20

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

- 175 -



in welcher

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

überführt,

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

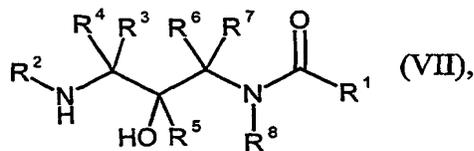


15 in welcher

der Rest R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

20

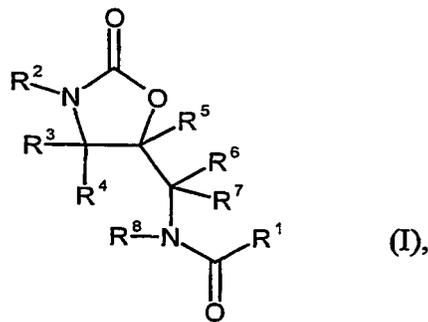


in welcher

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

herstellt und

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



10 in welcher

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

15 cyclisiert,

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

25 und/oder

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

5

und/oder

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

10

und/oder

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

15

20

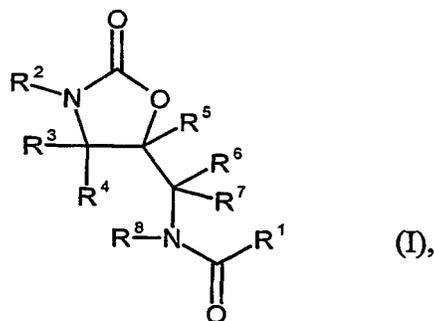
und/oder

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

25

30

9. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 7 sowie ein oder mehrere pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- oder Trägerstoffe.
- 5 10. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher:

- 10 R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;
- R² für einen beliebigen organischen Rest steht;
- 15 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen
- und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,
- 20 zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse
- 25 Thrombosen.

- 5 11. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 10 zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die durch Inhibierung von Faktor Xa positiv beeinflusst werden.
- 10 12. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 10 zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC).
- 15 13. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 10 zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen wie Atherosklerose; Arthritis; Alzheimer'sche Erkrankung oder Krebs.
- 20 14. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 10 zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Inhibierung von Faktor Xa.
- 15 20 15. Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 10 zugegeben werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/12492

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D413/14 C07D413/12 C07D417/14 A61K31/42 A61P7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 99 31092 A (BERNOTAT DANIELOWSKI SABINE ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER) 24 June 1999 (1999-06-24) cited in the application claims *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*</p>	1-15

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

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 10 May 2001	Date of mailing of the international search report 16/05/2001
---	---

Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Härtinger, S
---	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/EP 00/12492

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BECKER M R ET AL: "Synthesis, SAR and in vivo activity of novel thienopyridine sulfonamide pyrrolidinones as factor Xa inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, GB, OXFORD, vol. 9, no. 18, 20 September 1999 (1999-09-20), pages 2753-2758, XP004179965 ISSN: 0960-894X figure 1	1-15
A	EP 0 645 376 A (MERCK PATENT GMBH) 29 March 1995 (1995-03-29) claim 1; examples	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int'l Application No
 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	DE 4332384 A	30-03-1995
		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		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Ir
ales Aktenzeichen
PCT/EP 00/12492

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 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. RECHERCHIERTE GEBIETE

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 31092 A (BERNOTAT DANIELOWSKI SABINE ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER) 24. Juni 1999 (1999-06-24) 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

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *G* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
10. Mai 2001	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

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/12492

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	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" BIOORGANIC & 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

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 li
 les Aktenzeichen
 PCT/EP 00/12492

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
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	DE 4332384 A	30-03-1995
		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

10

10

REC'D 21 FEB 2001

WIPO PCT
EPO - DE 1

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



12. 02. 2001

EP00/124(42)92

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

10/181051

Aktenzeichen:

199 62 924.2

Anmeldetag:

24. Dezember 1999

Anmelder/Inhaber:

Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen/DE

Bezeichnung:

Substituierte Oxazolidinone und ihre Verwendung

IPC:

C 07 D, A 61 K

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 20. September 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Nietted

Substituierte Oxazolidinone und ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung neue Oxazolidinon-Derivate, Verfahren zu ihrer
5 Herstellung sowie ihre Verwendung als Wirkstoffe in Arzneimitteln.

Die Blutgerinnung ist ein Schutzmechanismus des Organismus, mit dessen Hilfe Defekte in der Gefäßwand rasch und zuverlässig „abgedichtet“ werden können. So kann ein Blutverlust vermieden bzw. minimiert werden. Die Blutstillung nach
10 Gefäßverletzung erfolgt im wesentlichen durch das Gerinnungssystem, bei dem eine enzymatische Kaskade komplexer Reaktionen von Plasmaproteinen ausgelöst wird. Hierbei sind zahlreiche Blutgerinnungsfaktoren beteiligt, von denen jeder, sobald aktiviert, die jeweils nächste inaktive Vorstufe in ihre aktive Form überführt. Am
15 Ende der Kaskade steht die Umwandlung des löslichen Fibrinogens in das unlösliche Fibrin, so dass es zu einem Blutgerinnsel kommt. Traditionell unterscheidet man bei der Blutgerinnung zwischen dem intrinsischen und extrinsischen System, die in einem abschließenden gemeinsamen Reaktionsweg münden. Hierbei kommt dem Faktor Xa, der aus dem Proenzym Faktor X gebildet wird, eine Schlüsselrolle zu, da er beide Gerinnungswege verbindet. Die aktivierte Serinprotease Xa spaltet
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.

Die Aufrechterhaltung der normalen Hämostase – zwischen Blutung und Thrombose
25 - unterliegt einem komplexen Regulationsmechanismus. Die unkontrollierte Aktivierung des Gerinnungssystems oder eine defekte Hemmung der Aktivierungsprozesse kann die Bildung von lokalen Thromben oder Embolien in Gefäßen (Arterien, Venen, Lymphgefäßen) oder Herzhöhlen bewirken. Dies kann zu schwerwiegenden Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen

instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen führen; diese Erkrankungen werden im folgenden zusammenfassend auch als

5 thromboembolische Erkrankungen bezeichnet. Darüber hinaus kann eine Hyperkoagulabilität - systemisch - bei einer Verbrauchskoagulopathie zur disseminierten intravasalen Gerinnung 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“; Römpf 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 Therapie mit Heparin bestehen. So ist Heparin oral unwirksam und besitzt nur eine vergleichsweise geringe Halbwertszeit. Da Heparin gleichzeitig mehrere Faktoren der Blutgerinnungskaskade hemmt, kommt es zu einer unselektiven Wirkung. Darüber hinaus besteht ein hohes Blutungsrisiko, insbesondere können

Hirnblutungen und Blutungen im Gastrointestinaltrakt auftreten, und es kann zu Thrombopenie, Alopecia medicamentosa oder Osteoporose kommen (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 610, Stichwort „Heparin“; Römpp-Lexikon-Chemie, Version 1.5, 1998, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, Stichwort „Heparin“).

5
10
15
20
Eine zweite Klasse von Antikoagulantien stellen die Vitamin K-Antagonisten dar. Hierzu gehören beispielsweise 1,3-Indandione, vor allem aber Verbindungen wie Warfarin, Phenprocoumon, Dicumarol und andere Cumarin-Derivate, die unselektiv die Synthese verschiedener Produkte bestimmter Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktoren in der Leber hemmen. Durch den Wirkmechanismus bedingt, setzt die Wirkung aber nur sehr langsam ein (Latenzzeit bis zum Wirkeintritt 36 bis 48 Stunden). Die Verbindungen können zwar oral appliziert werden, aufgrund des hohen Blutungsrisikos und des engen therapeutischen Indexes ist aber eine aufwendige individuelle Einstellung und Beobachtung des Patienten notwendig. Darüber hinaus sind weitere Nebenwirkungen wie gastrointestinale Störungen, Haarausfall und Hautnekrosen beschrieben (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 292 ff., Stichwort „Cumarinderivate“; Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5. Auflage, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1985 - 1996, Stichwort „Vitamin K“).

25
30
In jüngster Zeit ist ein neuer Therapieansatz für die Behandlung und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen beschrieben worden. Ziel dieses neuen Therapieansatzes ist die Inhibierung von Faktor Xa (vgl. WO-A-99/37304; WO-A-99/06371; J. Hauptmann, J. Stürzebecher, Thrombosis Research 1999, 93, 203; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa inhibitors by classical and combinatorial chemistry, DDT 1998, 3, 223; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa inhibitors, Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9, 931; B. Kaiser, Thrombin and factor Xa inhibitors, Drugs of the Future 1998, 23, 423; A. Uzan, Antithrombotic agents, Emerging Drugs 1998, 3, 189; B.-Y. Zhu, R. M. Scarborough, Curr. Opin. Card. Pulm. Ren. Inv.

Drugs 1999, 7 (2), 53). Dabei ist gezeigt worden, dass verschiedene, sowohl peptidische wie nichtpeptidische Verbindungen in Tiermodellen als Faktor Xa-Inhibitoren wirksam sind.

5

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist nunmehr die Bereitstellung neuer Substanzen zur Bekämpfung von Erkrankungen, die eine große therapeutische Bandbreite aufweisen.

10

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 15 einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen verstanden werden.

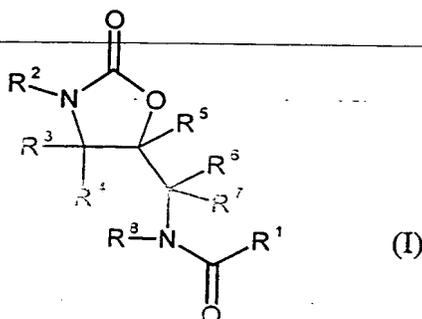
15

20

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.

25

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I)



5 in welcher:

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

R² für einen beliebigen organischen Rest steht;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und

10 für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,

15 ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest R¹ ein unsubstituierter 2-Thiophenrest ist und gleichzeitig der Rest R² einen ein- oder mehrfach substituierten Phenylrest darstellt und gleichzeitig die Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ jeweils Wasserstoff bedeuten.

20 Insbesondere kann in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) der Rest R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) stehen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann;

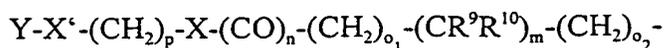
(C₃-C₇)-Cycloalkyl; (C₁-C₃)-Alkoxy; Imidazolinyll; -C(=NH)NH₂; Carbamoyl;
und Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkyl-aminocarbonyl.

- 5 Vorzugsweise kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest
R¹ für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, stehen, das gegebenenfalls
ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor
oder Brom, oder (C₁-C₈)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C₁-C₈)-
Alkylrest, vorzugsweise der Methylrest, gegebenenfalls seinerseits ein- oder
10 mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann.

- In den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können die Reste
15 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sein und insbesondere für
Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder für
(C₁-C₄)-Alkyl, ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, stehen.

- 20 Der Rest R², d.h. organische Rest, kann insbesondere ausgewählt sein aus den im
folgenden aufgeführten Substituentengruppen:

- 25 In den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kann der Rest
R² insbesondere für eine Gruppe der folgenden Formel stehen:



30

wobei:

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 6, vorzugsweise zwischen 1 und 3, bedeutet,

5

n entweder 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl zwischen 0 und 3, vorzugsweise entweder 0 oder 1, bedeutet,

o_1 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o_2 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

10

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; (C₁-C₄)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; (C₁-C₄)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; (C₃-C₇)-Cycloalkyl; Hydroxy oder Fluor stehen,

15

X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N-R¹¹ oder eine kovalente Bindung stehen,

wobei R¹¹ für H; (C₁-C₄)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

20

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 SO₂ enthält,

25

wobei:

dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls

bis zu 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein

5

kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Halogen; (C₁-C₄)-Alkyl; -C(=NR¹³)NR¹³R^{13'}; und -NR¹⁴R¹⁵,

10

wobei:

R¹² Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeutet;

R¹³ und R^{13'} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten

15

und/oder

R¹³ und R^{13'} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann;

20

R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₃)-Alkanoyl bedeuten;

25

und/oder

dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Halogen; $-OR^{16}$; $=NR^{16}$; $-NR^{16}R^{17}$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ und (C_1-C_4) -Alkyl,

5

worin (C_1-C_4) -Alkyl gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; $-NR^{16}R^{17}$ und $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$,

10

wobei:

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder (C_1-C_3) -Alkanoyl bedeuten;

15

R^{18} Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl bedeutet;

R^{19} und $R^{19'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl bedeuten

20

und/oder

R^{19} und $R^{19'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann.

25

cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

5

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Fluor; Chlor; (C₁-C₄)-Alkyl; -C(=NR¹²)NR¹³R^{13'}; und -NR¹⁴R¹⁵,

10

wobei:

R¹² Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet;

R¹³ und R^{13'} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

15

und/oder

R¹³ und R^{13'} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl;

20

25

R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder aber Acetyl bedeuten;

30

und/oder

dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Fluor; Chlor; -OH; -OCH₃; =NR¹⁶; -NH₂; -N(CH₃)₂; -C(=NR¹⁸)NR¹⁹R^{19'} und Methyl,

5

worin Methyl gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; -NR¹⁶R¹⁷ und -C(=NR¹³)NR¹⁹R^{19'},

10

wobei:

R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Acetyl bedeuten;

15

R¹⁸ Wasserstoff, Methyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeutet;

R¹⁹ und R^{19'} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten und/oder

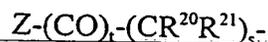
20

R¹⁹ und R^{19'} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyll, Piperazinyll, Morpholinyl und Thiomorpholinyl.

25

Ebenso kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel stehen:



5

wobei:

s eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet,

t entweder 0 oder 1 bedeutet,

10

R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, Hydroxy oder Fluor stehen,

15

Z für einen Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe von Cyano;



wobei:

u entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

20

R^{22} , R^{23} und R^{24} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, bedeuten und/oder

25

R^{22} und R^{23} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe N, O, S, SO und/oder SO_2 enthalten kann;

30

R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff, Methyl oder Ethyl,

bedeuten, wobei (C₁-C₄)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein können;

5

Des weiteren kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

R² für eine der folgenden Gruppen stehen:

A-,

A-M-,

10

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

15

D-M-B-,

wobei:

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

20

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

25

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

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

5

wobei

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

15

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

20

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

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

25

und/oder

R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem
Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten
oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus
mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder

unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl,

5

(C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-

Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-

Alkanoyl, (C₅-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl,

(C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl oder -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹

bedeuten.

10

Bevorzugt sind ebenso Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest

R² für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

15

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

20

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

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

25

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

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder

30

Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

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

5

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; (C₁-C₃)-Alkanoyl; (C₅-C₁₀)-Arylcarbonyl; (C₅-C₆)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethoxy; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

10

15

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

20

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder

25

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

30

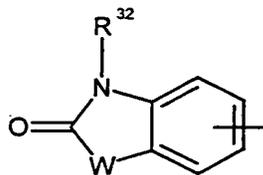
R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino- (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten.

5

Ebenso kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

10

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel stehen:



wobei

R^{32} für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder Methyl, und

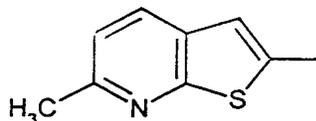
15

W für S, NH oder O, vorzugsweise für S, steht.

Darüber hinaus kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

20

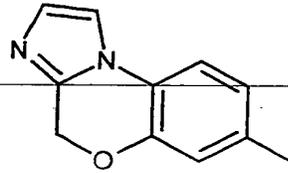
R^2 eine Gruppe der folgenden Formel



sein.

25

Schließlich kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest R^2 eine Gruppe der folgenden Formel



sein.

5

10

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

15

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

20

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

25

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die
- 5 Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile trennen.
- 10 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.
- 15 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 Essig-
- 20 säure, 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),
- 25 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 Methyloperidin.

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 nebervalent durch zwischenmolekulare Kräfte, insbesondere

5 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
10 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
15 (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

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

(C₁-C₈)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis
20 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkyl bevorzugt ist.

25 Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. bei Alkylsulfonyl, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl oder Alkylaminoalkyl.

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

5 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.

10 (C₁-C₈)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy, n-Hexoxy, n-Heptoxy und n-Oktoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkoxy bevorzugt ist.

15 Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab.

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

25

(C₁-C₈)-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

30

wie z. B. (C_1-C_3) -Alkanoyl, (C_1-C_4) -Alkanoyl und (C_1-C_3) -Alkanoyl ab. im allgemeinen gilt, dass (C_1-C_3) -Alkanoyl bevorzugt ist.

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

5

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

10

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

15

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

20

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

25

(C_5-C_{10}) -Heteroaryl oder ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, O, N und/oder NO (N-Oxid) steht für einen mono- oder bicyclischen Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt:

30

Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl,

Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Isoxazolyl, Indolicenyl, Indolyl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heterocyclen mit geringerer Ringgröße wie z. B. 5- oder 6-gliedrige aromatische

5 Heterocyclen ab. Im allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen wie z. B. Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl bevorzugt sind.

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

10

Ein 3- bis 7-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter cyclischer Kohlenwasserstoff mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und/oder O steht für einen Heterocyclen, der eine

15 oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist, oder für einen (C_3-C_7) -Cycloalkylrest, wie oben definiert, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Morpholinyl-N-oxid, Thiomorpholinyl, Azepinyl, 1,4-Diazepinyl und Cyclohexyl. Bevorzugt sind

20 Piperidinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

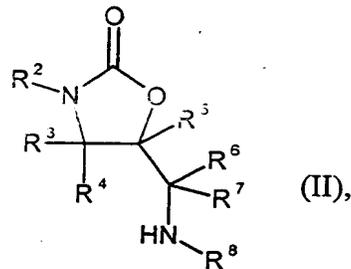
Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cyclen mit geringerer Ringgröße wie z. B. 5- bis 7-gliedrige Cyclen ab.

25

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei man

5 entweder gemäß einer Verfahrensalternative

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

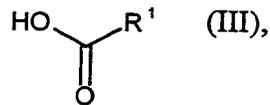


10 in welcher

die Reste R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)

15



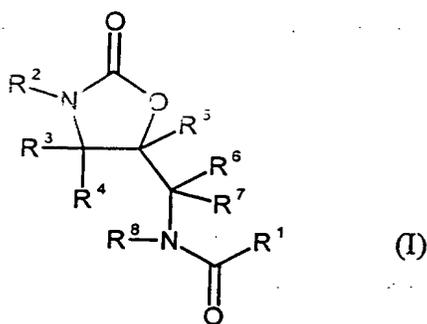
in welcher

20 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)

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



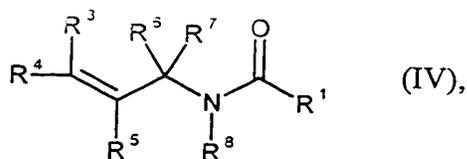
- 10 in welcher

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

- 15 umsetzt,

oder aber gemäß einer Verfahrensalternative

- [B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



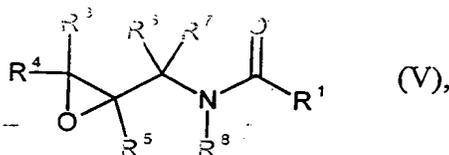
20

in welcher

die Reste $R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit einem geeigneten selektiven Oxidationsmittel in einem inerten Lösungsmittel in

5 das entsprechenden Epoxid der allgemeinen Formel (V)



in welcher

10

die Reste $R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

15

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

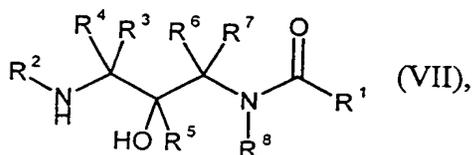


in welcher

20

der Rest R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



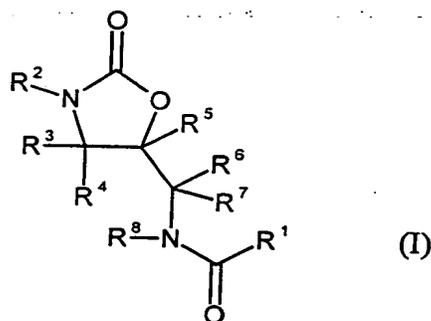
25

in welcher

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

herstellt und

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



15 in welcher

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

20 cyclisiert,

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die
Verfahrensalternative [B] für den Fall, daß R^2 einen 3- bis 7- gliedrigen gesättigten
oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit einem oder

mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Gruppe von N und S enthält, eine Oxidation mit einem selektiven Oxidationsmittel zum entsprechenden Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid anschließen kann

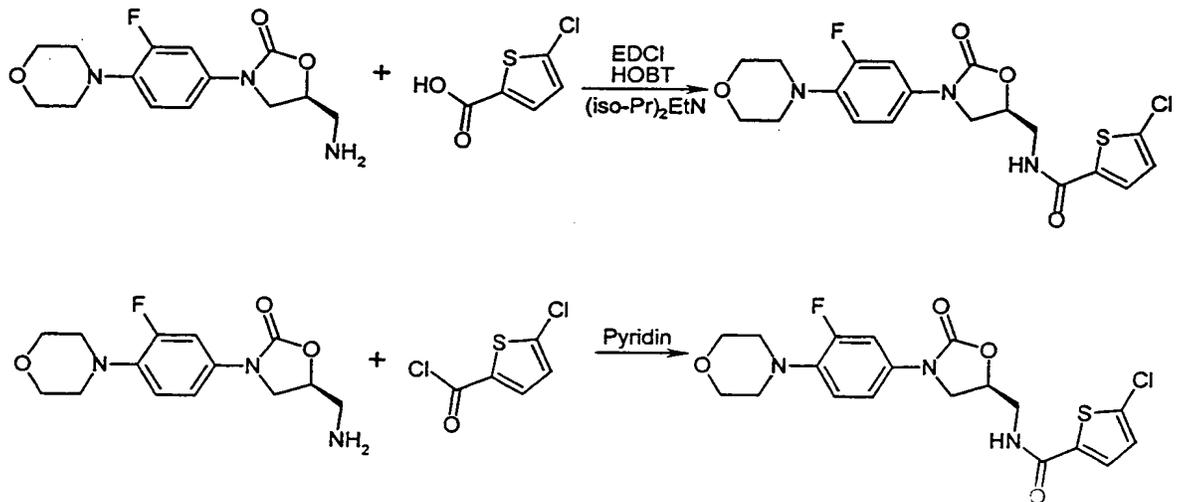
5 und / oder

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

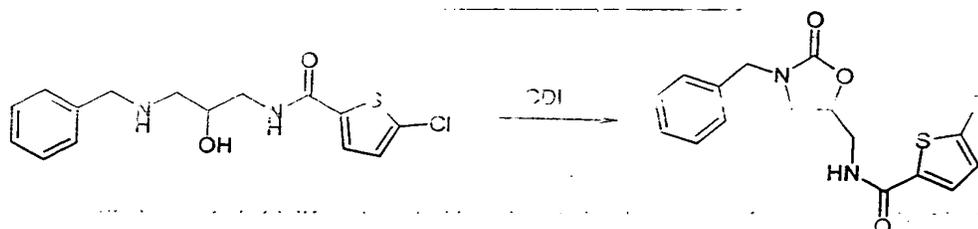
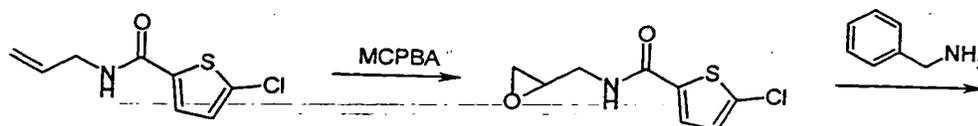
Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata
beispielhaft erläutert werden:

15

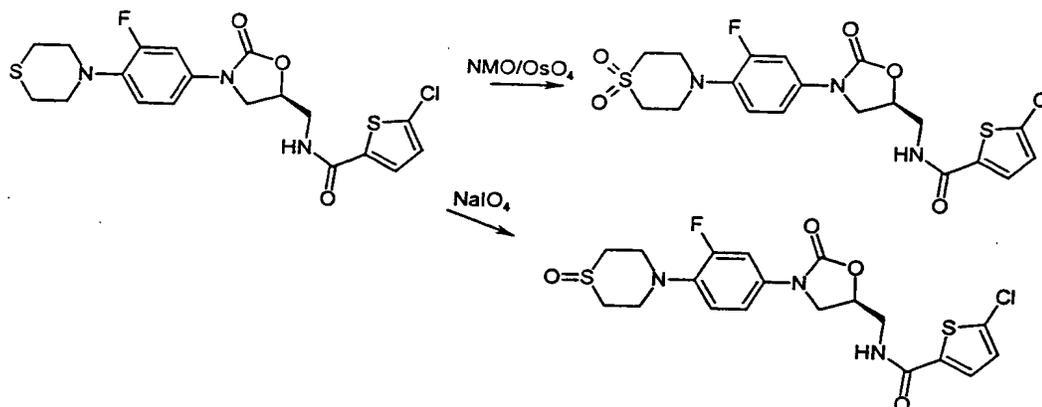
[A]



[B]



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



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

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

Als Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzien für die zuvor beschriebenen Verfahren

5 eignen hierbei die hierfür üblicherweise verwendeten Reagenzien, beispielsweise *N'*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid · HCl, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol · H₂O und dergleichen.

10 Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, 15 Diisopropylamin, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin oder Pyridin.

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

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

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

Als geeignete selektive Oxidationsmittel sowohl für die Herstellung der Epoxide als auch für die gegebenenfalls durchgeführte Oxidation zum Sulfon, Sulfoxid oder

N-Oxid kommen beispielsweise m-Chlorperbenzoesäure (MCPBA), Natriummetaperiodat, N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO), Monoperoxyphthalsäure oder Osmiumtetroxid in Betracht.

Hinsichtlich der Herstellung der Epoxide werden die hierfür üblichen

5 Herstellungsbedingungen angewandt.

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

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

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

15

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.

20

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.

- 5 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
- 10 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.
- 15 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.
- 20 Schließlich kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen - ebenso für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Atherosklerose und Arthritis in Betracht, darüber hinaus ebenso für die Prophylaxe und/oder Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung und von Krebs.
- 25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen - wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa und hemmen nicht oder erst bei deutlich höheren Konzentrationen auch andere Serinproteasen wie Thrombin, Plasmin oder Trypsin.

Als „selektiv“ werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa bezeichnet, bei denen die IC_{50} -Werte für die Faktor Xa-Inhibierung gegenüber den IC_{50} -Werten für die Inhibierung anderer Serinproteasen, insbesondere Thrombin, Plasmin und Trypsin, um das 100-fache, vorzugsweise um das 500-fache, insbesondere um das 1.000-fache, kleiner sind, wobei bezüglich der Testmethoden für die Selektivität Bezug genommen wird auf die im folgenden beschriebenen Testmethoden der Beispiele A-1) a.1) und a.2).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen - können darüber hinaus auch zur Verhinderung von Koagulation *ex vivo* eingesetzt werden, z.B. bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit Oxazolidinone der Formel (I), die insbesondere eine unerwartete, starke und selektive Hemmung von Faktor Xa bewirken, wobei dies auch für die per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen gilt.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel und pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Formel (I) zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten und für die zuvor genannten Indikationen einsetzbar sind.

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des menschlichen oder tierischen Körpers, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen unter Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen.

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

5 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.

10 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

15 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.

20 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

25 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.

30 Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung

von Emulgiermitteln und/oder Dispergiemitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

5 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 3 mg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

10 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.

15 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
20 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.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen -
zeichnen sich gegenüber herkömmlichen Präparaten zur Behandlung von
30 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

- 5 die erfindungsgemäßen Verbindungen eine orale Applikationsform, worin ein weiterer Vorteil der Therapie mit den erfindungsgemäßen Verbindungen liegt.

Die vorliegende Erfindung wird an den folgenden Beispielen veranschaulicht, welche die Erfindung jedoch keinesfalls beschränken sollen.

BEISPIELE

5

A Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

1. Allgemeine Testmethoden

Die besonders vorteilhaften biologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen können durch folgende Methoden festgestellt werden.

a) Testbeschreibung (in vitro)

a.1) Messung der Faktor Xa-Hemmung

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

Die Prüfsubstanzen wurden in unterschiedlichen Konzentrationen in DMSO gelöst und für 10 Minuten mit humanem FXa (0,5 nmol/l gelöst in 50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 150 mmol/l NaCl, 0,1 % BSA (bovine serum albumine), pH = 8,3) bei 25 °C inkubiert. Als Kontrolle dient reines DMSO. Anschließend wurde das chromogene Substrat (150 µmol/l Pefachrome® FXa von der Firma Pentapharm) hinzugefügt. Nach 20 Minuten Inkubationsdauer bei 25 °C wurde die Extinktion bei 405 nm bestimmt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC₅₀-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

5 mU/ml), Trypsin (500 mU/ml) und Plasmin (3,2 nmol/l) wurden diese Enzyme in Tris-Puffer (100 mmol/l, 20 mmol/l CaCl₂, pH = 8,0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsubstanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe der

10 entsprechenden spezifischen chromogenen Substrate (Chromozym Thrombin[®] von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin[®] von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin[®] von der Firma Boehringer Mannheim) die enzymatische Reaktion gestartet und die Extinktion nach 20 Minuten bei 405 nm bestimmt. Alle Bestimmungen wurden bei 37 °C durchgeführt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollproben ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC₅₀-Werte berechnet.

15

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

20 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

25 Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Neoplastin[®] von der Firma Boehringer Mannheim) bestimmt. Die Testverbindungen wurden 10 Minuten bei 37 °C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe von Thromboplastin die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wurde die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdoppelung der Prothrombinzeit bewirkt.

30

b) Bestimmung der antithrombotischen Wirkung (in vivo)**b.1) Arteriovenöses Shunt-Modell (Ratte)**

Nüchterne männliche Ratten (Stamm: HSD CPB:WU) mit einem Gewicht von 200-

5 250 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
10 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.
15 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.

20

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
25 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.
30 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

5 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)

10 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
15 induziert. Dazu wurde die Vena jugularis vom Blutfluß abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 Wunde wieder geöffnet, um die Thromben von den verletzten Gefäßabschnitten
20 zu entfernen. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

B Herstellungbeispiele

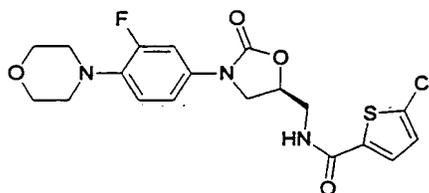
Die folgenden Beispiele 1 bis 13 und 17 bis 19 beziehen sich auf die Verfahrensvariante [A]. Die Beispiele 14 bis 16 sind Ausführungsbeispiele für die gegebenenfalls durchgeführte selektive Oxidation.

5

Beispiel 1

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

10



(5S)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on

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

20

Man erhält 0.412 g (61.5 % d. Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt

(Smp.) von 197 °C.

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

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

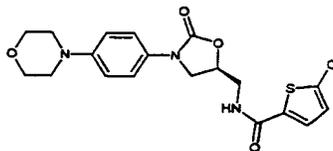
¹H-NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) 2.95 (m, 4H), 3.6 (t, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.8 (dd, 1H),

5 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).

10

Beispiel 2

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



15

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

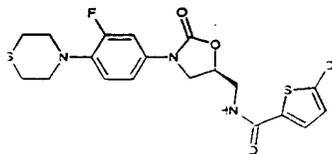
20

Smp.: 198 °C;

IC₅₀-Wert = 43 nM;

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

25

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

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

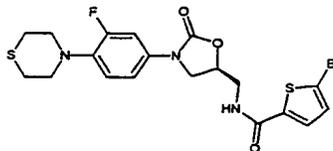
10

Smp.: 193 °C;

Ausbeute: 82 %;

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

15

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

20

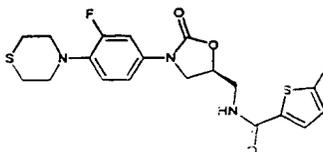
5-Brom-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid wird analog aus 5-Bromthiophen-2-carbonsäure erhalten.

25

Smp.: 200 °C.

Beispiel 5

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



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.

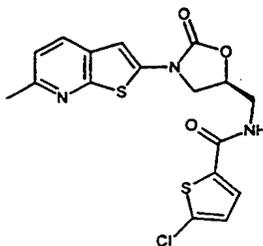
10

Smp.: 167 °C.

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



20

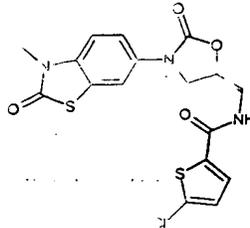
5-Chloro-N-(((5S)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP-A-785 200) erhalten.

Smp.: 247 °C.

Beispiel 7

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

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



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

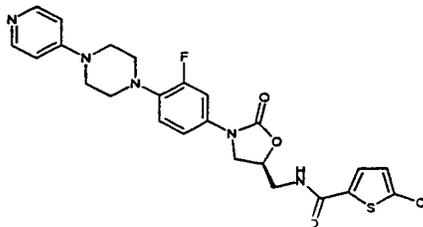
Smp.: 217 °C.

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

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



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

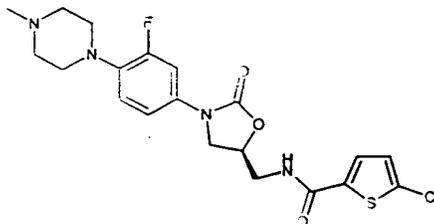
MS (ESI) 516 (M+H), Cl-Muster.

20

Beispiel 9

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

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



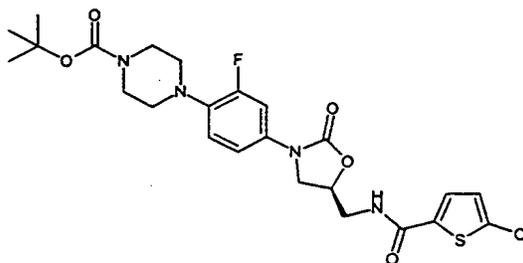
wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on erhalten.

10

Beispiel 10

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

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



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

20

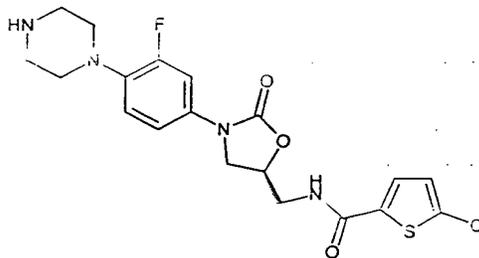
Smp.: 184 °C;

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

Beispiel 11

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

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



wird durch Umsetzung von Beispiel 12 mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid erhalten

IC₅₀-Wert = 140 nM;

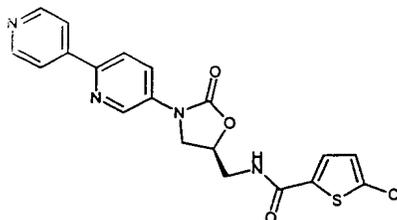
¹H-NMR [d₆-DMSO]: 3.01-3.25 (m, 8H), 3.5-3.65 (m, 2H), 3.7-3.9(m, 1H), 4.05-4.2(m, 1H), 4.75-4.9(m, 1H), 7.05-7.25(m, 3H), 7.5(dd, 1H), 7.7(d, 1H), 8.4(broad s, 1H), 9.0 (t, 1H).

15

Beispiel 12

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

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



20

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

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

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

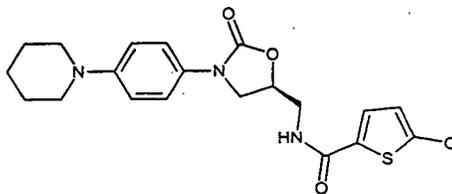
5

Beispiel 13

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

10

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



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

15

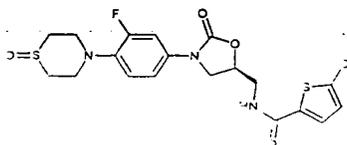
R_f (SiO₂, Essigester/Toluol 1:1) = 0.31;

Smp. 205 °C.

20

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

25

Beispiel 14**5-Chloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1-oxo-1[lambda]⁴,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

5

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.

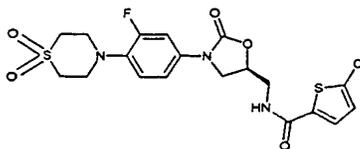
10

15

Smp.: 257 °C;

R_f (Kieselgel, Toluol/Essigester 1:1) = 0.54 (Edukt = 0.46);IC₅₀-Wert = 1.1 µM;MS (DCI) 489 (M+NH₄), Cl-Muster.

20

Beispiel 15**Darstellung von 5-Chloro-N-((5S)-3-[4-(1,1-dioxo-1[lambda]⁶,4-thiazinan-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

25

Man versetzt 5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid aus Beispiel 3 (0.1 g, 0.22 mmol) in 3.32 ml einer Mischung von 1 Teil Wasser und 3 Teilen Aceton mit 80 mg (0.66 mmol) N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO) und 0.1 ml einer 2.5 %igen Lösung

5 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
10 Essigester. Aus der organischen Phase erhält man nach Trocknen und Eindampfen 23 mg und aus der wässrigen Phase nach Absaugen des unlöslichen Feststoffs 19 mg (insges. 39% d. Th.) der Zielverbindung.

Smp.: 238 °C;

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

IC₅₀-Wert = 210 nM;

MS (DCI): 505 (M+NH₄), Cl-Muster.

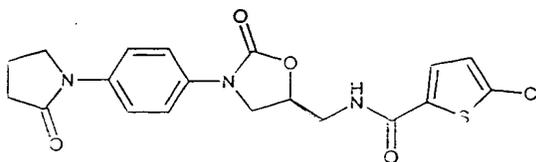
15

Beispiel 16

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

20 5-Chloro-N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid N-oxid wird durch Behandeln von 5-Chloro-N-
25 {{{(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid aus Beispiel 1 mit Monoperoxyphthalsäure-Magnesiumsalz erhalten.

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

Beispiel 17**5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny]phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

5

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

15

Smp.: 229 °C;

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

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

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

25

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

4 g (22.7 mmol) 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on und 3.6 ml (28.4 mmol) N,N-Dimethylanilin werden in 107 ml Tetrahydrofuran bei -20°C langsam mit 4.27 g

5 (25.03 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Man rührt 30 Minuten bei -20°C und lässt das Ganze anschließend auf Raumtemperatur kommen. Man gibt 0.5 l Essigester hinzu und wäscht die organische Phase mit 0.5 l gesättigter NaCl-Lösung. Man trocknet die abgetrennte organische Phase mit MgSO₄ und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben und
10 abgesaugt. Man erhält 5.2 g (73.8 % d.Th.) Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbamate als helle beige Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 174°C.

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

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

Man erhält 3.76 g (90 % d.Th.) (5*R*)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on mit einem Schmelzpunkt von 148 °C und einem R_f -Wert (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1) = 0.04 (Edukt = 0.3).

30

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

5 3 h bei Raumtemperatur.

Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase nochmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit MgSO₄ 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
10 einem geschlossenen Gefäß in einem Mikrowellenofen 45 Minuten lang bei 180°C gerührt.

Der Ansatz wird von unlöslichem Rückstand abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand (1.9 g) in Methanol gelöst und mit 0.47 g (9.37 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Man kocht 2 Stunden, kühlt ab, versetzt mit gesättigter
15 Natriumbicarbonatlösung und extrahiert sechsmal mit insgesamt 2 l Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Extrakte des rohen (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on werden mit MgSO₄ 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
20 7.6 ml DMF gelöst werden. Man gibt 0.29 g (1.51 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei
25 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
30 Acetonitril/Wasser/0.5 % TFA-Gradienten. Aus den passenden Fraktionen dampft

man den Acetonitrilanteil ab und saugt die ausgefallene Verbindung ab. Man erhält 0.19 g (39 % d. Th.) der Zielverbindung mit einem Smp. von 229 °C;

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

MS (ESI): 442.0 (21%, M+Na, Cl-Muster), 420.0 (72%, M+H, Cl-Muster), 302.3

5 (12%), 215(52%), 145 (100%);

¹H-NMR (d₆-DMSO, 300 MHz): 2.05 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 3.6 (t, 2H), 3.77-3.85 (m, 3H), 4.15(t, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 8.96 (t, 1H).

10

Beispiel 18

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

15 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.

IC₅₀=40 nM;

Smp.: 216 °C;

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

20

Beispiel 19

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

25 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.

IC₅₀=270 nM;

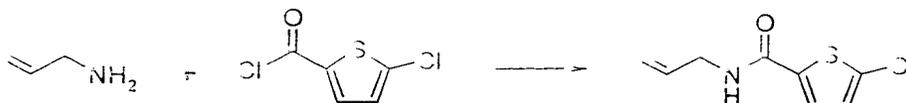
Smp.: 181 °C;

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

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

Beispiel 20

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



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

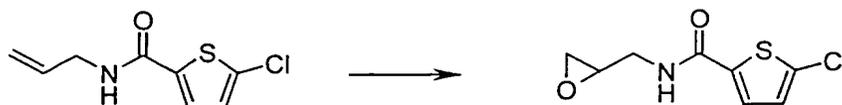
Ausbeute: 7.20 g (99 % der Theorie);

MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 219 (M+NH₄⁺, 100), 202 (M+H, 32);

15 HPLC: rt (%) = 3.96 min (98.9).

Beispiel 21

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



Eine eisgekühlte Lösung von 2.0 g (9.92 mmol) *N*-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid in 10 ml Dichlormethan wird mit meta-Chlorperbenzoesäure (3.83 g, ca. 60 %ig) versetzt. Die Mischung wird über Nacht gerührt, dabei Erwärmung auf Raumtemperatur, und anschließend mit 10% Natriumthiosulfid-Lösung gewaschen (dreimal). Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (zweimal) und mit gesättigter Natriumchlorid-

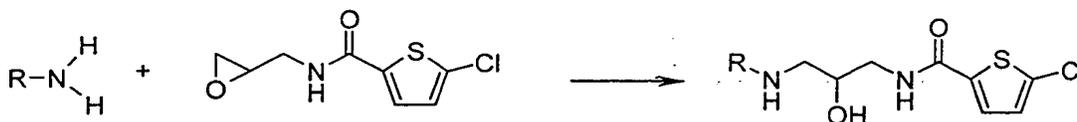
Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt wird mittels Chromatographie an Silicagel (Cyclohexan/Essigester 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 837 mg (39 % der Theorie);

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

5 HPLC: 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 20 Dichlormethan-Methano-Triethylamin-Gemische) isoliert werden.

Auf diese Weise wurden hergestellt:

25 **Beispiel 22**

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

MS (ESI): m/z (%) = 325 ($\text{M} + \text{H}$, 100);

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

Beispiel 23

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

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

HPLC: rt (%) = 4.04 min (100);

5

Beispiel 24

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

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

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

10

15

Beispiel 25

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

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

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

20

Beispiel 26

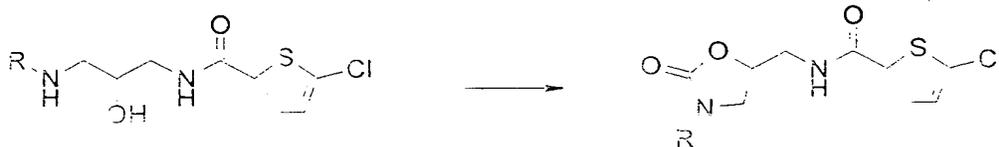
5-Chloro-N-{3-[3-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl}-2-thiophencarboxamid

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

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

25

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



5

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

10

15

Auf diese Weise wurden hergestellt:

Beispiel 27

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

20

MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 372 (M+Na, 100), 351 (M+H, 45);

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

Beispiel 28

25

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

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

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

Beispiel 29

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

5 **thiophencarboxamid**

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

HPLC: rt = 4.12 min

10 **Beispiel 30**

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

thiophencarboxamid

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

HPLC: rt = 4.17 min

15

20

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

25

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

Das jeweilige cyanomethylphenylsubstituierte 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) wird zusammen mit Triethylamin (8.0 eq.) für ein bis zwei Tage bei RT in einer gesättigten Lösung von Schwefelwasserstoff in Pyridin gerührt (ca. 0.05 – 0.1 mol/l). Das Reaktionsgemisch

wird mit Ethylacetat (EtOAc) verdünnt und mit 2 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. 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 eingengt.

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

Auf diese Weise wurden hergestellt:

Beispiel 31:

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

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

HPLC: rt = 2.63 min

Beispiel 32:

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

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

HPLC: rt = 2.61 min

Beispiel 33:

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

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

5 HPLC: rt = 2.70 min

Beispiel 34:

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

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

HPLC: rt = 2.82 min

15 Beispiel 35:

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

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

HPLC: rt = 2.60 min

20

Die in den vorangegangenen Beispielen 1-35 angegebenen IC_{50} -Werte beziehen sich auf die Testmethode „Messung der Faktor Xa-Hemmung“, wie sie zuvor beschrieben ist unter dem Abschnitt A „Bewertung der physiologischen Wirksamkeit“, allgemeine Testmethode a.1).

5

Die in den vorangegangenen Beispielen 20-35 angegebenen HPLC-Daten wurden unter folgenden Bedingungen erhalten:

10

HPLC-Parameter:

Lösung A: Acetonitril, Lösung B: 0.6 g 30% ige HCl/l Wasser

Fluss: 0.6 ml/min; Säulenofen 50°C; Säule: Symmetrie C18 2,1x150 mm

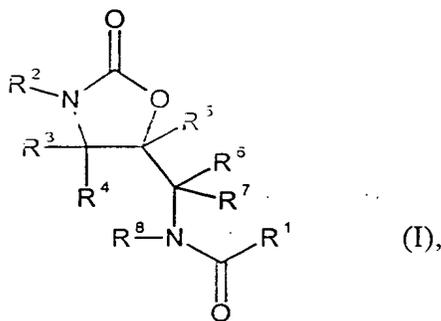
15

Gradient:	Zeit [min]	%A	%B	Fluss
	0	10	90	0,6
	4	90	10	0,6
	9	90	10	0,6

Die Einheit der Retentionszeiten (t_r) ist Minuten.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher:

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

R² für einen beliebigen organischen Rest steht;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,

ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest R¹ ein unsubstituierter 2-Thiophenrest ist und gleichzeitig der Rest R² einen ein- oder mehrfach substituierten Phenylrest darstellt und gleichzeitig die Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ jeweils Wasserstoff bedeuten.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

5 R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der-Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann; (C₃-C₇)-Cycloalkyl; (C₁-C₃)-Alkoxy; Imidazolinyli; -C(=NH)NH₂; Carbamoyl; und Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl.

10 3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass

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

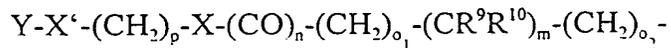
20 4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

25 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder für (C₁-C₄)-Alkyl, insbesondere für Wasserstoff, stehen.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R² für eine Gruppe der folgenden Formel steht:

5



wobei

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 6, vorzugsweise zwischen 1 und 3, bedeutet,

n entweder 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl zwischen 0 und 3, vorzugsweise entweder 0 oder 1, bedeutet,

o₁ eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o₂ eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; (C₁-C₄)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; (C₁-C₄)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; (C₃-C₇)-Cycloalkyl; Hydroxy oder Fluor stehen,

X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N-R¹¹ oder eine kovalente Bindung stehen,

wobei R¹¹ für H; (C₁-C₄)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

Y für einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO₂ enthält,

wobei:

dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Halogen; (C₁-C₄)-Alkyl; -C(=NR¹²)NR¹³R^{13'}; und -NR¹⁴R¹⁵,

wobei:

R¹² Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeutet;

R¹³ und R^{13'} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten

und/oder

R¹³ und R^{13'} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann;

R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₅)-Alkanoyl bedeuten;

und/oder

dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Halogen; $-OR^{16}$; $=NR^{16}$; $-NR^{16}R^{17}$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ und (C_1-C_4) -Alkyl,

5

worin (C_1-C_4) -Alkyl gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; $-NR^{16}R^{17}$ und $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$,

10

wobei:

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder (C_1-C_3) -Alkanoyl bedeuten;

15

R^{18} Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl bedeutet;

R^{19} und $R^{19'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl bedeuten

20

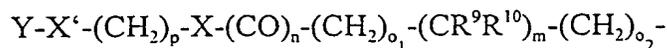
und/oder

R^{19} und $R^{19'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann.

25

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass

R² für eine Gruppe der folgenden Formel steht:



wobei

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 bedeutet,

n eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o₁ eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o₂ eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; Methyl; Methoxy; Hydroxy oder Fluor stehen,

X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N-R¹¹ oder eine kovalente Bindung stehen,

wobei R¹¹ für H oder Methyl steht,

Y für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO₂ enthält, insbesondere Cyclohexyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Diazepinyl, Pyrrolidinyl und Piperidinyl,

wobei:

dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten

cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

5

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein

kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Fluor; Chlor; (C₁-C₄)-Alkyl; -C(=NR¹²)NR¹³R^{13'}; und -NR¹⁴R¹⁵,

10

wobei:

R¹² Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet;

R¹³ und R^{13'} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

15

und/oder

R¹³ und R^{13'} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl;

20

25

R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder aber Acetyl bedeuten;

30

und/oder

dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Fluor; Chlor; -OH; -OCH₃; =NR¹⁶; -NH₂; -N(CH₃)₂; -C(=NR¹⁸)NR¹⁹R^{19'} und Methyl,

5

worin Methyl gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; -NR¹⁶R¹⁷ und -C(=NR¹⁸)NR¹⁹R^{19'},

10

wobei:

R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Acetyl bedeuten;

15

R¹⁸ Wasserstoff, Methyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeutet;

R¹⁹ und R^{19'} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten

20

und/oder

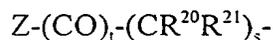
R¹⁹ und R^{19'} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyll, Piperazinyll, Morpholinyl und Thiomorpholinyl.

25

7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R² für eine Gruppe der folgenden Formel steht:

5



wobei:

s eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet,

t entweder 0 oder 1 bedeutet.

10

R²⁰ und R²¹ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy oder Fluor stehen,

15

Z für einen Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe von Cyano; -C(NR²²R²³)=NR²⁴; -CO(NH)_uNR²²R²³; und -NR²⁵R²⁶,

wobei:

u entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R²², R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, bedeuten

und/oder

25

R²² und R²³ 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 SO₂ enthalten kann;

30

R²⁵ und R²⁶ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl,

vorzugsweise Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, bedeuten, wobei (C₁-C₄)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein können;

5

8. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

10

R² für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

15

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

20

wobei:

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

25

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

30

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M“ für $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{OOC}-$, $-\text{S}-$ oder für eine kovalente Bindung steht;

5

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C_1-C_6) -Alkanoyl; (C_3-C_7) -Cycloalkanoyl; $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -Arylcarbonyl; $(\text{C}_5-\text{C}_{10})$ -Heteroarylcarbonyl; (C_1-C_5) -Alkanoyloxymethoxy; $-\text{COOR}^{27}$; $-\text{SO}_2\text{R}^{27}$; $-\text{C}(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})=\text{NR}^{29}$; $-\text{CONR}^{28}\text{R}^{29}$; $-\text{SO}_2\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$; $-\text{OR}^{30}$; $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, (C_1-C_6) -Alkyl und (C_3-C_7) -Cycloalkyl,

10

15

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

20

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

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

25

und/oder

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

30

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl- oder -CH₂C(NR²²R²³)=NR²⁹ bedeuten.

10 9. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass

R² für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

15 A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

20 B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

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

25 der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

30

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

wobei

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

15

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

wobei:

20

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und
R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig
voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder aber Cyclopropyl,
Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

25

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

30

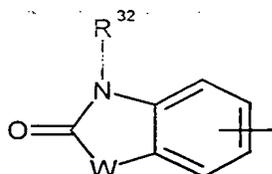
R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig
voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl,
Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-

Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-
(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten.

5

10. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R² für eine Gruppe der folgenden Formel steht:



10

wobei

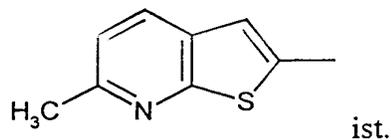
R³² für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder Methyl, und

W für S, NH oder O, vorzugsweise für S, steht.

15

11. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R² eine Gruppe der folgenden Formel

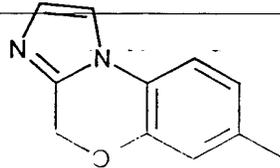


ist.

25

12. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R^2 eine Gruppe der folgenden Formel

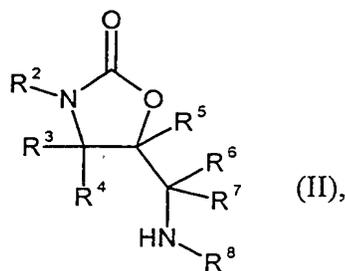


ist.

13. Verfahren zur Herstellung von substituierten Oxazolidinonen gemäß Ansprüchen 1 bis 12, wobei man

entweder gemäß einer Verfahrensalternative

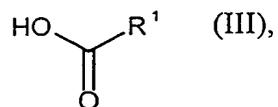
[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

die Reste R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)



5 in welcher

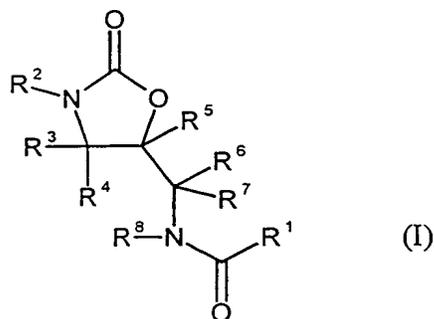
der Rest R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

10

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

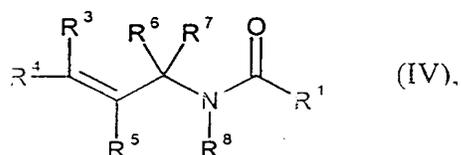
die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

5

oder aber gemäß einer Verfahrensalternative

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



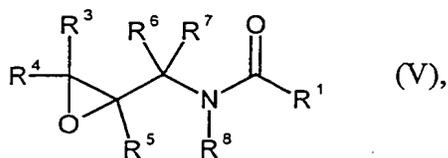
10

in welcher

die Reste R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

15

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



20

in welcher

die Reste R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

25

überführt,

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

5

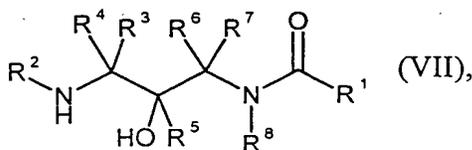


in welcher

10

der Rest R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



15

in welcher

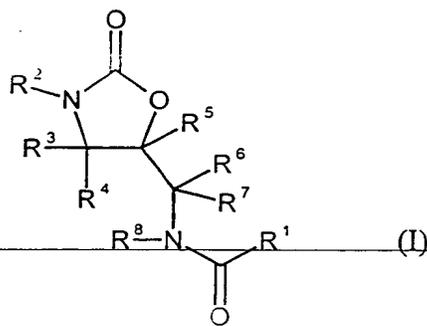
die Reste $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

20

herstellt und

25

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



in welcher

5

die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung 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 Sulfon, 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 das auf diese Weise hergestellte Verbindung eine Cyanogruppe im Molekül aufweist, eine Amidinierung dieser Cyanogruppe mit den üblichen Methoden anschließen kann.

25

14. Substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

5

15. Substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlußkrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.

10

16. Substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die durch Inhibierung von Faktor Xa positiv beeinflusst werden.

15

17. Substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC).

20

18. Substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen wie Atherosklerose; Arthritis; Alzheimer'sche Erkrankung oder Krebs.

25

19. Substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Verhinderung der Blutkoagulation *ex vivo*, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

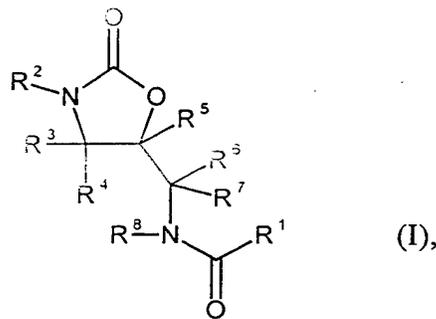
30

- 5
20. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens ein substituiertes Oxazolidinon der Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 sowie ein oder mehrere pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- oder Trägerstoffe.
-
- 10
21. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.
- 15
22. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20 oder 21 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die durch Inhibierung von Faktor Xa positiv beeinflusst werden.
- 20
23. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20 zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC).
24. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen wie Atherosklerose; Arthritis; Alzheimer'sche Erkrankung oder Krebs.
- 25
25. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20 zur Verhinderung der Blutkoagulation *ex vivo*, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

26. Verwendung von substituierten Oxazolidinonen der Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

5

27. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher:

10

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

R² für einen beliebigen organischen Rest steht;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

15

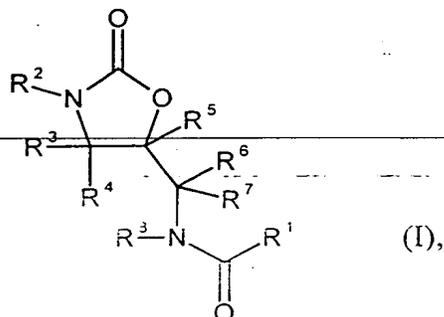
und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs

20

zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschußkrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.

25

28. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



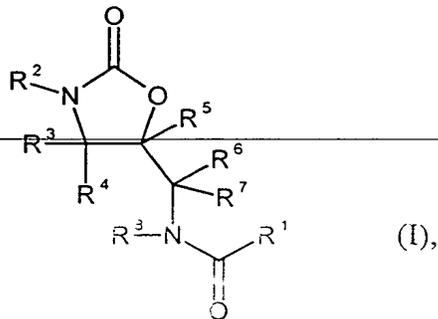
in welcher:

- 5
- R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;
- R² für einen beliebigen organischen Rest steht;
- 10 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs

15 zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die durch Inhibierung von Faktor Xa positiv beeinflusst werden.

29. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher:

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

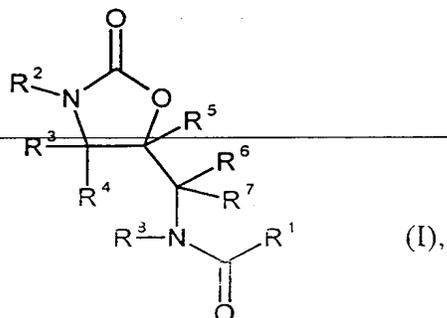
R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

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

und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs

zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC).

30. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher:

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

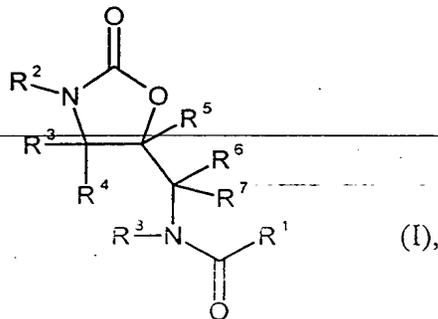
R² für einen beliebigen organischen Rest steht;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und
für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs

zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen
zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen wie Atherosklerose;
Arthritis; Alzheimer'sche Erkrankung oder Krebs.

31. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher:

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

R² für einen beliebigen organischen Rest steht;

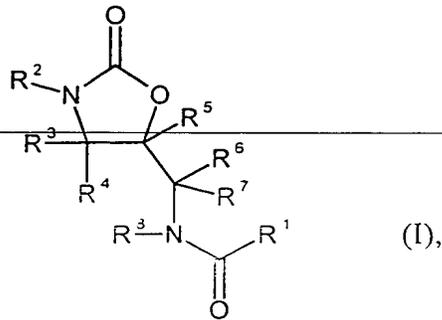
R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs

zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Verhinderung der Blutkoagulation *ex vivo*, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

32. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher:

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

R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff oder für (C_1-C_6) -Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs

zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Inhibierung von Faktor Xa.

33. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

5 R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann; (C₃-C₇)-Cycloalkyl; (C₁-C₃)-Alkoxy; Imidazolinyll; -C(NH)NH₂; Carbamoyl; und Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl.

10 34. Verwendung nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

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

20 35. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

25 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder für (C₁-C₄)-Alkyl, insbesondere für Wasserstoff, stehen.

36. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R² für eine Gruppe der folgenden Formel steht:



wobei

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 6, vorzugsweise zwischen 1 und 3, bedeutet,

n entweder 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl zwischen 0 und 3, vorzugsweise entweder 0 oder 1, bedeutet,

o₁ eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o₂ eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; (C₁-C₄)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; (C₁-C₄)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; (C₃-C₇)-Cycloalkyl; Hydroxy oder Fluor stehen,

X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N-R¹¹ oder eine kovalente Bindung stehen,

wobei R¹¹ für H; (C₁-C₄)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

Y für einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO₂ enthält,

wobei:

dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Halogen; (C₁-C₄)-Alkyl; -C(=NR¹²)NR¹³R^{13'}; und -NR¹⁴R¹⁵,

wobei:

R¹² Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeutet;

R¹³ und R^{13'} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten und/oder

R¹³ und R^{13'} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann;

R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₃)-Alkanoyl bedeuten;

und/oder

dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Halogen; $-OR^{16}$; $=NR^{16}$; $-NR^{16}R^{17}$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ und (C_1-C_4) -Alkyl,

5

worin (C_1-C_4) -Alkyl gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; $-NR^{16}R^{17}$ und $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$,

10

wobei:

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder (C_1-C_3) -Alkanoyl bedeuten;

15

R^{18} Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl bedeutet;

R^{19} und $R^{19'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl bedeuten

20

und/oder

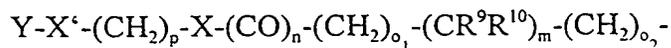
R^{19} und $R^{19'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann.

25

37. Verwendung nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:

5



wobei

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 bedeutet,

n eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o_1 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o_2 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

10

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; Methyl; Methoxy; Hydroxy oder Fluor stehen,

15

X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N-R^{11} oder eine kovalente Bindung stehen,

wobei R^{11} für H oder Methyl steht,

20

Y für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO_2 enthält, insbesondere Cyclohexyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Diazepinyl, Pyrrolidinyl und Piperidinyl,

25

wobei:

dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten

30

cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

5

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein

kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Fluor; Chlor; (C₁-C₄)-Alkyl; -C(=NR¹²)NR¹³R^{13'}; und -NR¹⁴R¹⁵,

10

wobei:

R¹² Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet;

15

R¹³ und R^{13'} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

20

R¹³ und R^{13'} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl;

25

R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder aber Acetyl bedeuten;

30

und/oder

dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Fluor; Chlor; -OH; -OCH₃; =NR¹⁶; -NH₂; -N(CH₃)₂; -C(=NR¹⁸)NR¹⁹R^{19'} und Methyl,

5

worin Methyl gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; -NR¹⁶R¹⁷ und -C(=NR¹⁸)NR¹⁹R^{19'},

10

wobei:

R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Acetyl bedeuten;

15

R¹⁸ Wasserstoff, Methyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeutet;

R¹⁹ und R^{19'} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten

20

und/oder

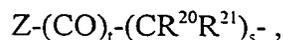
R¹⁹ und R^{19'} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl.

25

38. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:

5



wobei:

s eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet,

t entweder 0 oder 1 bedeutet,

10

R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy oder Fluor stehen,

15

Z für einen Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe von Cyano; $-C(NR^{22}R^{23})=NR^{24}$; $-CO(NH)_uNR^{22}R^{23}$; und $-NR^{25}R^{26}$,

wobei:

u entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R^{22} , R^{23} und R^{24} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, bedeuten,

und/oder

25

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 SO₂ enthalten kann;

30

R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl,

vorzugsweise Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, bedeuten, wobei (C₁-C₄)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein können;

5

39. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R² für eine der folgenden Gruppen steht:

10

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

15

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

20

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

25

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

30

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

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

5

wobei

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

10

15

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

20

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

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

25

und/oder

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

30

Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl oder -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹ bedeuten.

10 40. Verwendung nach Anspruch 39, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R² für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

15 A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

20 B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

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

25 der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

30

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

wobei

5 die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls

ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der
Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C₁-C₃)-
Alkanoyl; (C₆-C₁₀)-Arylcarbonyl; (C₅-C₆)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₃)-
Alkanoyloxymethoxy; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹;
10 -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder
Cyclohexyl,

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

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

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

und/oder

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

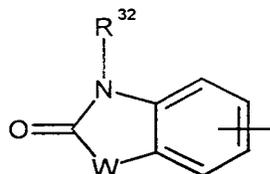
30 R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig
voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl,
Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-

Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-
(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten.

5

41. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R² für eine Gruppe der folgenden Formel steht:



10

wobei

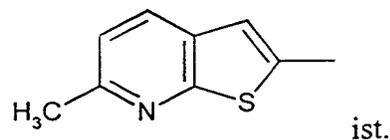
R³² für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder Methyl, und

W für S, NH oder O, vorzugsweise für S, steht.

15

42. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R² eine Gruppe der folgenden Formel

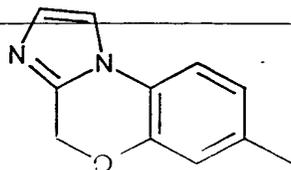


ist.

25

43. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R^2 eine Gruppe der folgenden Formel

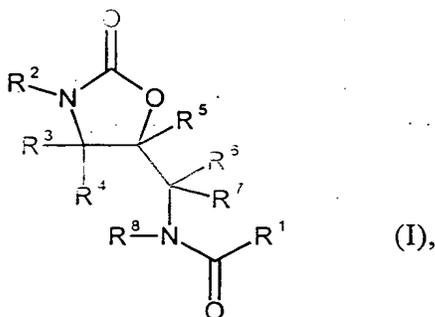


5

ist.

Z u s a m m e n f a s s u n gSubstituierte Oxazolidinone und ihre Verwendung

- 5 Die Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Es werden neue Oxazolidinon-derivate der allgemeinen Formel (I)



- 10 Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittelwirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen beschrieben.

= us 5,561, 148 (F2)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 645 376 A1**

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

① Anmeldenummer: **94114519.5**
② Anmeldetag: **15.09.94**

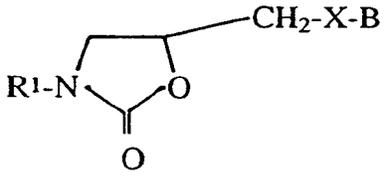
⑤ Int. Cl.⁶: **C07D 263/24, C07D 413/12, A61K 31/42**

③ Priorität: **23.09.93 DE 4332384**
④ Veröffentlichungstag der Anmeldung: **29.03.95 Patentblatt 95/13**
⑧ Benannte Vertragsstaaten: **AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE**
⑦ Anmelder: **MERCK PATENT GmbH
Frankfurter Strasse 250
D-64293 Darmstadt (DE)**
⑦ Erfinder: **Gante, Joachim, Prof. Dr.
Stormstrasse 4
D-64291 Darmstadt (DE)**

Erfinder: **Juraszyk, Horst, Dr.
Kleiner Ring 14
D-64342 Seeheim (DE)**
Erfinder: **Raddatz, Peter, Dr.
Akazienweg 8A
D-64342 Seeheim (DE)**
Erfinder: **Wurziger, Hanns, Dr.
Greinstrasse 7b
D-64291 Darmstadt (DE)**
Erfinder: **Melzer, Guido
Mörikestrasse 6
D-65719 Hofheim/Ts. (DE)**
Erfinder: **Bernotat-Danielowski, Sabine, Dr.
Liebigstrasse 5
D-61231 Bad Nauheim (DE)**

⑤4 **Substituierte 1-Phenyl-oxazolidin-2-on Derivate deren Herstellung und der Verwendung als Adhäsionsrezeptor-Antagonisten.**

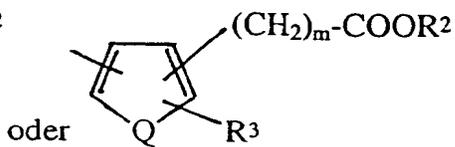
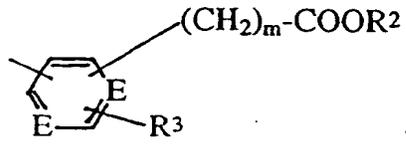
⑤7 Neue Oxazolidinonderivate der Formel I



I,

worin

R¹ einen unsubstituierten oder einfach durch CN, H₂N-CH₂-, A₂N-CH₂-, H₂N-C(=NH)-, H₂N-C(=NH)-NH-, H₂N-C(=NH)-NH-CH₂-, HO-NH-C(=NH)- oder HO-NH-C(=NH)-NH- substituierten Phenylrest,
X O, S, SO, SO₂, -NH- oder -NA-,
B



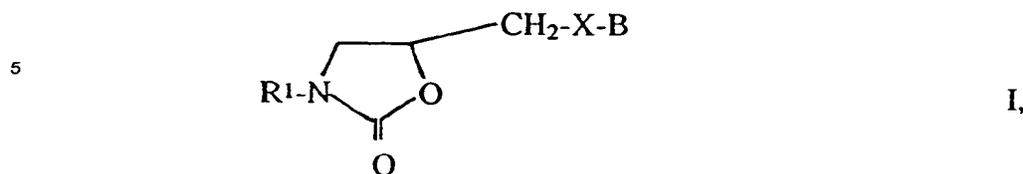
A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

EP 0 645 376 A1

- R² H, A, Li, Na, K, NH₄ oder Benzyl,
R³ H oder (CH₂)_n-COOR²,
E jeweils unabhängig voneinander CH oder N,
Q O, S oder NH
m 1, 2 oder 3 und
n 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze, hemmen die Bindung von Fibrinogen an den entsprechenden Rezeptor und können zur Behandlung von Thrombosen, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündungen, Arteriosklerose, Osteoporose sowie von Tumoren verwendet werden.

Die Erfindung betrifft Oxazolidinonderivate der Formel I

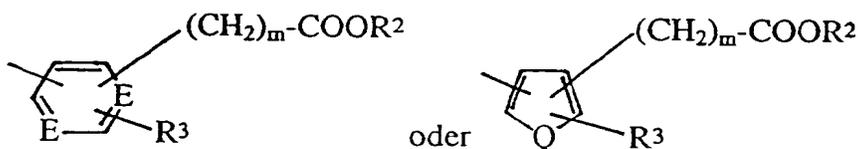


10

worin

- R¹ einen unsubstituierten oder einfach durch CN, H₂N-CH₂-, A₂N-CH₂-, H₂N-C(=NH)-, H₂N-C(=NH)-NH-, H₂N-C(=NH)-NH-CH₂-, HO-NH-C(=NH)- oder HO-NH-C(=NH)-NH- substituierten Phenylrest,
- 15 X O, S, SO, SO₂, -NH- oder -NA-,
- B

20



25

- A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
- R² H, A, Li, Na, K, NH₄ oder Benzyl,
- R³ H oder (CH₂)_n-COOR²,
- E jeweils unabhängig voneinander CH oder N,
- 30 Q O, S oder NH
- m 1, 2 oder 3 und
- n 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

Ähnliche Verbindungen sind aus der EP-A1-0 381 033 bekannt.

35 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Diese Aufgabe wurde durch die Erfindung gelöst. Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I sowie ihre Solvate und Salze bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere hemmen sie die Bindung von Fibrinogen, Fibronectin und des von Willebrand-Faktors an den Fibrinogenrezeptor der Blutplättchen (Glykoprotein IIb/IIIa) als auch die Bindung derselben und weiterer adhäsiver Proteine, wie Vitronectin, Kollagen und Laminin, an die entsprechenden Rezeptoren auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen. Die Verbindungen beeinflussen somit Zell-Zell- und Zell-Matrix-Wechselwirkungen. Sie verhindern insbesondere die Entstehung von Blutplättchenthromben und können daher zur Behandlung von Thrombosen, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündungen, Arteriosklerose

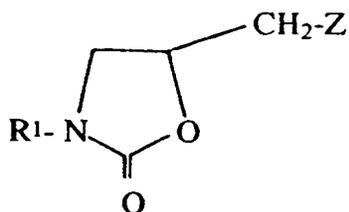
45 verwendet werden. Ferner haben die Verbindungen einen Effekt auf Tumorzellen, indem sie deren Metastasierung hemmen. Somit können sie auch als Anti-Tumor-Mittel eingesetzt werden.

Die Eigenschaften der Verbindungen können nach Methoden nachgewiesen werden, die in der EP-A1-0 462 960 beschrieben sind. Die Hemmung der Fibrinbindung an den Fibrinogenrezeptor kann nach der Methode nachgewiesen werden, die in der EP-A1-0 381 033 angegeben ist. Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung läßt sich in vitro nach der Methode von Born (Nature 4832, 927-929, 1962) nachweisen.

50

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der angegebenen Formel I sowie von deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II

55



II,

5

10

worin

R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat

und

Z Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe bedeutet

15 mit einer Verbindung der Formel III

Y-B III,

worin

20 B die oben angegebene Bedeutung hat

und

Y OH, SH, NH₂, NAH oder einen aus OH oder SH ableitbaren salzartigen Rest bedeuten, umsetzt, oder daß man eine Verbindung der Formel IV

25

R¹-NH-CH₂-CH(OH)-CH₂-X-B IV,

worin

30 R¹, B und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder eines ihrer reaktionsfähigen Derivate mit einem reaktiven Derivat der Kohlensäure umsetzt,oder daß man zur Herstellung einer Guanidinoverbindung der Formel I (R¹ = ein einfach durch H₂N-C(=NH)-NH- substituierter Phenylrest) eine Aminoverbindung entsprechend der Formel I, die jedoch anstelle des Restes R¹ eine Aminophenylgruppe enthält, mit einem amidinierenden Mittel behandelt,

35 oder daß man eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen oder beide Reste R¹ und/oder B in (einen) andere(n) Rest(e) R¹ und/oder B umwandelt und/oder eine Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder einer Base in eines ihrer Salze überführt.

40 Die Verbindungen der Formel I besitzen mindestens ein chirales Zentrum und können daher in mehreren enantiomeren Formen auftreten. Alle diese Formen (z.B. D- und L-Formen) und deren Gemische (z.B. die DL-Formen) sind in der Formel I eingeschlossen.

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter B, X, R¹ bis R³, A, E, Q, Y, Z, m und n die bei den Formeln I, II oder III angegebenen Bedeutungen haben, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

45 In den vorstehenden Formeln hat die Gruppe A 1-6, vorzugsweise 1,2,3 oder 4 C-Atome. Im einzelnen bedeutet A vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl.

X ist vorzugsweise O, aber auch S, NH oder NA, z.B. N-CH₃ oder auch SO sowie SO₂.50 R¹ ist vorzugsweise ein in 4-Stellung, aber auch in 2- oder 3-Stellung wie oben angegeben substituierter Phenylrest, im einzelnen bevorzugt 2-, 3- oder insbesondere 4-Amidinophenyl; 2-, 3- oder 4-Aminomethylphenyl; 2-, 3- oder 4-Guanidinomethylphenyl; 2-, 3- oder 4-Cyanphenyl oder aber 2-, 3- oder 4-N-Alkylaminomethylphenyl, wobei in diesen Fällen Alkyl vorzugsweise für Methyl oder Ethyl steht.

55 B ist vorzugsweise ein- oder zweifach substituiertes Phenyl oder Pyrrolyl oder aber einfach substituiertes Thienyl, ferner auch Pyridinyl, Furanyl oder Pyrimidinyl in unsubstituierter oder substituierter Form, wobei die genannten Substituenten möglich sind. Im einzelnen steht B bevorzugt für 2-, 3- oder 4-Carboxymethyl-, 2-, 3- oder 4-Methoxycarbonyl oder -Ethoxycarbonyl-phenyl, ferner auch vorzugsweise für 2-Carboxymethyl-thien-4-yl, 2-Carboxymethylpyrrol-4-yl, 3-Carboxy-methylpyrrol-4-yl, 2,5-Dicarboxymethyl-

oder 2,3-Dicarboxymethylpyrrol-4-yl, 2-Carboxymethyl-3-carboxy- oder 2-Carboxymethyl-5-carboxy-pyrrol-4-yl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-Dicarboxymethylphenyl sowie Vorzugsweise auch für die Methyl- oder Ethylester der zuvor genannten bevorzugten Reste und auch für die daraus ableitbaren Li-, Na-, K- oder Ammoniumsalzreste.

5 R^2 bedeutet vorzugsweise Wasserstoff, A oder Na, während R^3 besonders bevorzugt für H oder Carboxymethyl steht. E bedeutet bevorzugt CH, und Q ist vorzugsweise S oder NH.

Die Parameter m und n sind bevorzugt 1, ferner aber auch 2 oder 3. Die Variable n kann darüber hinaus auch 0 sein.

10 Unter den Verbindungen der Formel I sind diejenigen bevorzugt, in denen mindestens einer der angegebenen Reste, Gruppen und/oder Parameter eine der angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige Gruppen von bevorzugten Verbindungen sind diejenigen der Formeln Ia bis Ij, die der Formel I entsprechen, worin jedoch

in Ia

X O bedeutet;

15

in Ib

X O und

B 2-, 3- oder 4-Carboxymethylphenyl bedeutet;

in Ic

X O und

20

R^1

2-, 3- oder 4-Amidinophenyl bedeutet;

in Id

X NH oder NA und

R^1 2-, 3- oder 4-Amidinophenyl bedeutet;

in Ie

25

X S und

R^1 2-, 3- oder 4-Amidinophenyl bedeutet;

in If

X O und

30

B

2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dicarboxymethylphenyl bedeutet;

in Ig

X O und

B 2-Carboxymethyl- oder 3-Carboxymethyl-thien-4-yl oder - pyrrol-4-yl bedeutet;

in Ih

X O und

35

B

2,3- oder 2,5-Dicarboxymethyl- oder 2-Carboxymethyl-3-carboxy- bzw. 2-Carboxymethyl-5-carboxy-pyrrol-4-yl bedeutet;

in Ii

X O,

B 2-, 3- oder 4-Carboxyphenyl und

40

R^1

2-, 3- oder 4-Amidinophenyl bedeutet;

in Ij

X O,

B 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dicarboxymethylphenyl und

R^1 2-, 3- oder 4-Amidinophenyl bedeutet.

45

Ferner sind bevorzugt Verbindungen, die an sich den Formeln Ia bis Ij entsprechen, worin aber die Carboxygruppe des Restes B durch eine Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylgruppe ersetzt ist.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; ferner EP-A1-0381033, EP-A1-0462960) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

55 Die Verbindungen der Formel I können erhalten werden, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere Hydrolyse, oder durch Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende

geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, Vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die an Stelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR'' tragen, worin R'' eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Es können auch mehrere - gleiche oder Verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen Voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an einer anderen Stelle des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl- (z.B. 2,4-Dinitrophenyl (DNP)), Aralkoxymethyl- (z.B. Benzyloxymethyl (BOM)) oder Aralkylgruppen (z.B. Benzyl, 4-Nitrobenzyl, Triphenylmethyl). Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren im weitesten Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toloyl; Aryloxyalkanoyl wie Phenoxyacetyl; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichloroethoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl (BOC), 2-Jodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie Benzyloxycarbonyl (CBZ), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(FMOC). Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC, DNP und BOM, ferner CBZ, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an einer anderen Stelle des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. tert.-Butyl, Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl und Acetyl, wobei Benzyl und Acetyl besonders bevorzugt sind.

Die als Ausgangsstoffe zu verwendenden funktionellen Derivate der Verbindungen der Formel I können nach üblichen Methoden hergestellt werden, wie sie z.B. in den genannten Standardwerken und Patentanmeldungen beschrieben sind, z.B. durch Umsetzung von Verbindungen, die den Formeln II und III entsprechen, wobei jedoch mindestens eine dieser Verbindungen eine Schutzgruppe anstelle eines H-Atoms enthält.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z.B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit Trifluoressigsäure oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich Vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie Dimethylformamid (DMF), halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der Vorgenannten Lösungsmittel in Frage. Trifluoressigsäure wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70%iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50 °; Vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30 ° (Raumtemperatur).

Die BOC-Gruppe kann z.B. bevorzugt mit 40%iger Trifluoressigsäure in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5 n HCl in Dioxan bei 15-60 ° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5-20%igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-50 °. Eine Abspaltung der DNP-Gruppe gelingt z.B. auch mit einer etwa 3-10%igen Lösung von 2-Mercaptoethanol in DMF/Wasser bei 15-30 °.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z.B. BOM, CBZ oder Benzyl) können z.B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z.B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z.B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100 ° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30 ° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z.B. gut an 5-10%igem Pd-C in Methanol bei 20-30 °.

Verbindungen der Formel I können bevorzugt auch durch Reaktion eines Oxazolidinons der Formel II mit einer Verbindung der Formel III erhalten werden. Dabei bedient man sich zweckmäßig der an sich bekannten Methoden der Veretherung oder der N-Alkylierung von Aminen.

Die Abgangsgruppe Z der Formel II bedeutet Vorzugsweise Cl, Br, I, C₁- bis C₆-Alkylsulfonyloxy wie Methan- oder Ethansulfonyloxy oder C₆-C₁₀-Arylsulfonyloxy wie Benzol-, p-Toluol- oder 1- oder 2-Naphthalinsulfonyloxy.

Die Reaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart einer zusätzlichen Base, z.B. eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids oder carbonats wie Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid, Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, in einem inerten Lösungsmittel z.B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, einem Ether wie THF oder Dioxan, einem Amid wie DMF oder Dimethylacetamid, einem Nitril wie Acetonitril, bei Temperaturen zwischen etwa -10 und 200, vorzugsweise zwischen 0 und 120 °. Falls die Fluchtgruppe Z von I verschieden ist, empfiehlt sich ein Zusatz eines Iodids wie Kaliumiodid.

Die Ausgangsstoffe der Formel II sind in der Regel neu. Sie können z.B. hergestellt werden durch Reaktion eines substituierten Anilins der Formel R¹-NH₂, worin R¹ die angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel R⁵CH₂-CHR⁶-CH₂OH (worin R⁵ Z, R⁶ OR⁷, R⁷ eine Schutzgruppe, R⁵ und R⁶ zusammen auch O bedeuten) zu einer Verbindung der Formel R¹-NH-CH₂-CHR⁸-CH₂OH (worin R⁸ OR⁷ oder OH bedeutet), gegebenenfalls Abspaltung der Schutzgruppe R⁷ zu Verbindungen der Formel R¹-NH-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, Reaktion mit einem Derivat der Kohlensäure wie Diethylcarbonat zu 3-R¹-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinonen und Umwandlung der Hydroxymethylgruppe in eine CH₂Z-Gruppe, z.B. mit SOCl₂, SOBr₂, Methansulfonylchlorid oder p-Toluolsulfonylchlorid. Die Verbindungen der Formel Y-B (III) sind in der Regel bekannt oder in Analogie zu bekannten Verbindungen herstellbar.

Verbindungen der Formel I können ferner erhalten werden durch Reaktion einer Verbindung der Formel IV (oder eines reaktionsfähigen Derivats davon) mit einem reaktiven Derivat der Kohlensäure.

Als Kohlensäurederivate eignen sich insbesondere Dialkylcarbonate wie Diethylcarbonat, ferner auch Chlorameisensäurealkylester wie Ethylchlorformiat. Bevorzugt dient das Kohlensäurederivat, das zweckmäßig im Überschuß eingesetzt wird, auch als Lösungs- bzw. Suspensionsmittel. Es kann aber auch eines der angegebenen Lösungsmittel anwesend sein, sofern es bei dieser Umsetzung inert ist. Weiterhin empfiehlt sich der Zusatz einer Base, insbesondere eines Alkalimetallalkoholats wie Kalium-tert.-butylat. Man arbeitet zweckmäßig bei Reaktionstemperaturen zwischen 0 und 150 °, vorzugsweise zwischen 70 und 120 °.

Die Ausgangsstoffe der Formel IV sind in der Regel neu. Sie sind z.B. erhältlich durch Funktionalisierung der oben genannten Verbindungen der Formel R¹-NH-CH₂-CH(OH)-CH₂OH zu Verbindungen der Formel R¹-NH-CH₂-CH(OH)-CH₂-Z und Reaktion mit Verbindungen der Formel B-Y (III).

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R¹ eine Guanidinophenylgruppe bedeutet kann man eine entsprechende Aminophenylverbindung mit einem amidinierenden Mittel behandeln. Als amidinierendes Mittel ist 1-Amidino-3,5-dimethylpyrazol bevorzugt, das insbesondere in Form seines Nitrats eingesetzt wird. Man arbeitet zweckmäßig unter Zusatz einer Base wie Triethylamin oder Ethyl-diisopropylamin in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 120 °, vorzugsweise 60 und 120 °.

Weiterhin ist es möglich, in einer Verbindung der Formel I einen oder beide der Reste R¹ und/oder B in (einen) andere(n) Rest(e) R¹ und/oder B umzuwandeln.

Insbesondere kann man Cyangruppen zu Aminomethylgruppen reduzieren oder in Amidinogruppen umwandeln, Carboxylgruppen verestern, Estergruppen spalten, Benzylgruppen hydrogenolytisch entfernen, Aminomethylgruppen in Guanidinomethylgruppen überführen.

Eine Reduktion von Cyangruppen zu Aminomethylgruppen gelingt zweckmäßigerweise durch katalytische Hydrierung, z. B. an Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °, vorzugsweise 10 und 30 °, und Drucken zwischen 1 und 200 bar, vorzugsweise bei Normdruck, in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem niederen Alkohol wie Methanol oder Ethanol, zweckmäßig in Gegenwart von Ammoniak. Arbeitet man z.B. bei etwa 20 ° und 1 bar, so bleiben im Ausgangsmaterial vorhandene Benzylester- oder N-Benzylgruppen erhalten. Will man diese hydrogenolytisch spalten, so verwendet man zweckmäßig einen Edelmetallkatalysator, vorzugsweise Pd-Kohle, wobei man der Lösung eine Säure wie Essigsäure sowie auch Wasser zusetzen kann.

Zur Herstellung eines Amidins der Formel I ($R^1 =$ Amidinophenyl) kann man an ein Nitril der Formel I ($R^1 =$ Cyanphenyl) Ammoniak anlagern. Die Anlagerung erfolgt bevorzugt mehrstufig, indem man in an sich bekannter Weise a) das Nitril mit H_2S in ein Thioamid umwandelt, das mit einem Alkylierungsmineral, z.B. CH_3I , in den entsprechenden S-Alkyl-imidothioester übergeführt wird, welcher seinerseits mit NH_3 zum Amidin reagiert, b) das Nitril mit einem Alkohol, z.B. Ethanol in Gegenwart von HCl in den entsprechenden Imidoester umwandelt und diesen mit Ammoniak behandelt, oder c) das Nitril mit Lithium- bis-(trimethylsilyl)amid umsetzt und das Produkt anschließend hydrolysiert.

Analog sind die entsprechenden N-Hydroxy-amidine der Formel I ($R^1 =$ durch $HO-NH-C(=NH)$ -substituiertes Phenyl) aus den Nitrilen erhältlich, wenn man nach a) oder b), aber mit Hydroxylamin anstelle von Ammoniak arbeitet.

Zur Veresterung kann man eine Säure der Formel I ($R^2 = H$) mit einem Überschuß eines Alkohols der Formel R^2-OH ($R^2 = A$ oder Benzyl) behandeln, zweckmäßig in Gegenwart einer starken Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100, vorzugsweise 20 und 50°.

Umgekehrt kann ein Ester der Formel I ($R^2 = A$ oder Benzyl), in die entsprechende Säure der Formel I ($R^2 = H$) umgewandelt werden, zweckmäßig durch Solvolyse nach einer der oben angegebenen Methoden, z.B. mit $NaOH$ oder KOH in Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 40°, vorzugsweise 10 und 30°.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Die freien Basen der Formel I können falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit Starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden.

Es ist auch möglich, Carbonsäuren der Formel I ($R^2 = H$) durch Umsetzung mit entsprechenden Basen in ihre Metall- oder Ammoniumsalze umzuwandeln, z.B. ihre Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze.

Die Verbindungen der Formel I enthalten ein oder mehrere chirale Zentren und können daher in racemischer oder in optisch-aktiver Form vorliegen. Erhaltene Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in die Enantiomeren getrennt werden. Vorzugsweise werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch-aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die D- und L-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure oder die verschiedenen optisch-aktiven Camphersulfonsäuren wie β -Camphersulfonsäure.

Vorteilhaft ist auch eine Enantiomerentrennung mit Hilfe einer mit einem optisch aktiven Trennmittel (z.B. Dinitrobenzoyl-phenyl-glycin) gefüllten Säule; als Laufmittel eignet sich z.B. ein Gemisch Hexan/Isopropanol/Acetonitril.

Natürlich ist es auch möglich, optisch-aktive Verbindungen der Formel I nach den oben beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe (z.B. solche der Formel II) verwendet, die bereits optisch-aktiv sind.

Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden, indem man sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und, falls erwünscht, zusammen mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt. Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale oder rektale) oder parenterale Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalations-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat und andere Fettsäureglyceride, Gelatine, Sojalecithin, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Cellulose. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen; von Interesse sind speziell Lacktabletten und Kapseln mit magensaftresistenten Überzügen bzw. Kapselhüllen. Zur rektalen Anwendung dienen Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen,

vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate.

Für die Applikation als Inhalations-Spray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgasgemisch enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z.B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabfolgt werden. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farbund/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die erfindungsgemäßen Substanzen werden in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Pharmaka, insbesondere aber in Analogie zu den in der EP-A-459256 beschriebenen Verbindungen verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 5 mg und 1 g, insbesondere zwischen 50 und 500 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,1 und 20 mg/kg, insbesondere 1 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 8 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder Kristallisation.

Beispiel 1

Zu einer Lösung von 1,7 g Na-p-methoxycarbonylmethyl-phenolat [erhältlich durch Überführung von p-Hydroxybenzylcyanid in die entsprechende Carbonsäure, Veresterung mit Methanol zu p-Methoxycarbonylmethylphenol und anschließende Umwandlung in das Phenolat] in 20 ml Dimethylformamid (DMF) gibt man 1 Äquivalent NaH und rührt 30 Min. bei Raumtemperatur. Danach fügt man 3,0g 3-p-Cyanphenyl-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on ("A") [erhältlich durch Reaktion von p-Aminobenzonitril mit 2,3-Epoxypropan-1-ol zu p-(N-2,3-Dihydroxypropylamino)-benzonitril, Umsetzung mit Diethylcarbonat in Gegenwart von K-tert.-butylat zu 3-p-Cyanphenyl-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on und anschließende Veresterung mit Methansulfonylchlorid], gelöst in 10 ml DMF, hinzu und rührt erneut 15 Min. bei Raumtemperatur. Nach Entfernung des Lösungsmittels und üblicher Aufarbeitung erhält man das 3-p-Cyanphenyl-5-(p-methoxycarbonylmethyl-phenoxymethyl)-oxazolidin-2-on, F. 114-115 °.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit Na-o-methoxycarbonylmethyl-phenolat das 3-p-Cyan-phenyl-5-(o-methoxycarbonylmethyl-phenoxymethyl)-oxazolidin-2-on, $M^+ + 1 = 366$;

mit Na-m-methoxycarbonylmethyl-phenolat das 3-p-Cyan-phenyl-5-(m-methoxycarbonylmethyl-phenoxymethyl)-oxazolidin-2-on, F. 129-130 °;

mit Na-2,4-bis-(methoxycarbonylmethyl)-phenolat das 3-p-Cyan-phenyl-5-[2,4-bis-(methoxycarbonylmethyl)-phenoxymethyl]-oxazolidin-2-on;

mit Na-2,5-bis-(methoxycarbonylmethyl)-phenolat das 3-p-Cyan-phenyl-5-[2,5-bis-(methoxycarbonylmethyl)-phenoxymethyl]-oxazolidin-2-on;

mit Na-2,6-bis-(methoxycarbonylmethyl)-phenolat das 3-p-Cyan-phenyl-5-[2,6-bis-(methoxycarbonylmethyl)-phenoxymethyl]-oxazolidin-2-on;

mit Na-3,4-bis-(methoxycarbonylmethyl)-phenolat das 3-p-Cyan-phenyl-5-[3,4-bis-(methoxycarbonylmethyl)-phenoxymethyl]-oxazolidin-2-on;

mit Na-3,5-bis-(methoxycarbonylmethyl)-phenolat das 3-p-Cyan-phenyl-5-[3,5-bis-(methoxycarbonylmethyl)-phenoxymethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Methoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-thiophen-Na-Salz das 3-p-Cyan-phenyl-5-(2-(methoxycarbonylmethyl)-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-Methoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-thiophen-Na-Salz das 3-p-Cyan-phenyl-5-(3-(methoxycarbonylmethyl)-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

mit 2-Methoxycarbonylmethyl-3-hydroxy-thiophen-Na-Salz das 3-p-Cyan-phenyl-5-(2-(methoxycarbonylmethyl)-thien-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

mit 2-Methoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-thiophen-Na-Salz das 3-p-Cyan-phenyl-5-(2-(methoxycarbonyl-methyl)-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-Methoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-thiophen-Na-Salz das 3-p-Cyan-phenyl-5-(3-(methoxycarbonyl-methyl)-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

5 mit 2-Methoxycarbonylmethyl-3-carboxy-4-hydroxy-pyrrol-Na-Salz das 3-p-Cyan-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-3-carboxy-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

mit 2-Carboxy-3-hydroxy-5-methoxycarbonylmethyl-pyrrol-Na-Salz das 3-p-Cyan-phenyl-5-(2-carboxy-5-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on.

10 Beispiel 2

Eine Lösung von 0,9 g 3-p-Cyanphenyl-5-(p-methoxycarbonyl-methylphenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on (F. 114-115 °) in 40 ml 10%iger methanolischer NH₃-Lösung wird an 0,6 g Raney-Ni bei Raumtemperatur und 1 bar bis zum Ende der H₂-Aufnahme hydriert. Nach Filtrieren und Eindampfen erhält man durch
15 übliche Aufarbeitung 3-p-Aminomethylphenyl-5-(p-methoxycarbonyl-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on.

Analog erhält man durch Hydrierung der entsprechenden Nitrile:

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(o-methoxycarbonyl-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(m-methoxycarbonyl-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[2,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

20 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[2,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[2,6-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[3,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[3,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

25 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(3-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(3-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-3-carboxy-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

30 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-carboxy-5-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on.

Beispiel 3

Man löst 2,4 g 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(p-methoxycarbonyl-methylphenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on in
35 20 ml Dichlormethan, gibt 12 ml Trifluoressigsäure hinzu und rührt 20 Min. bei Raumtemperatur. Nach Eindampfen und üblicher Aufarbeitung erhält man 3-p-Aminomethylphenyl-5-(p-carboxy-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on

Analog erhält man durch Verseifung der entsprechenden Ester die folgenden Carbonsäuren:

3-p-Cyanphenyl-5-(p-carboxy-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

40 3-p-Cyan-phenyl-5-(o-carboxy-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Cyan-phenyl-5-(m-carboxy-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Cyan-phenyl-5-[2,4-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Cyan-phenyl-5-[2,5-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

45 3-p-Cyan-phenyl-5-[2,6-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Cyan-phenyl-5-[3,4-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Cyan-phenyl-5-[3,5-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Cyan-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Cyan-phenyl-5-(3-carboxy-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Cyan-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-thien-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

50 3-p-Cyan-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Cyan-phenyl-5-(3-carboxy-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Cyan-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-3-carboxy-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Cyan-phenyl-5-(2-carboxy-5-carboxy-methyl-pyrrol-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(p-carboxy-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

55 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(o-carboxy-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(m-carboxy-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[2,4-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[2,5-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

- 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[2,6-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;
 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[3,4-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;
 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[3,5-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;
 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 5 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(3-carboxy-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-thien-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(3-carboxy-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-3-carboxy-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 10 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-carboxy-5-carboxy-methyl-pyrrol-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on.

Beispiel 4

- Zu einer Lösung von 0,6 g 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(p-carboxy-methylphenoxy-methyl)-oxazolidin-2-
 15 on in 20 ml THF fügt man 20 ml 20%ige NaOH-Lösung hinzu und rührt 24 Std. bei Raumtemperatur. Man
 erhält 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(p-carboxy-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on-Na-Salz, F. 286-287 °.

Beispiel 5

- 20 Eine Lösung von 0,2 g 1-Amidino-3,5-dimethylpyrazol-nitrat in 17 ml Dioxan und 5 ml Wasser wird mit
 0,17 ml Ethyldiisopropylamin versetzt und 15 Min. gerührt. Anschließend gibt man 0,4 g 3-p-Aminomethyl-
 phenyl-5-(p-methoxycarbonyl-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on hinzu, kocht das Gemisch 30 Std.,
 dampft ein und arbeitet wie üblich auf. Man erhält 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(p-methoxycarbonyl-
 methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on.

- 25 Analog erhält man

- mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(o-methoxycarbonyl-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on das
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(o-methoxycarbonyl-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(m-methoxycarbonyl-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on das
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(m-methoxycarbonyl-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 30 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[2,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on das
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-[2,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;
 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[2,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on das
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-[2,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;
 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[2,6-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on das
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-[2,6-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;
 35 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[3,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on das
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-[3,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;
 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[3,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on das
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-[3,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;
 40 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on das
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(3-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on das
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(3-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on das
 45 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on das
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(3-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on das
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(3-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 50 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-3-carboxy-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-
 on-das
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-3-carboxypyrrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-
 2-on;
 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-carboxy-5-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-
 55 on-das
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(2-carboxy-5-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-
 2-on.

Beispiel 6

Man leitet in eine Lösung von 1,2 g 3-p-Cyanphenyl-5-(p-methoxycarbonyl-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on [erhältlich gemäß Beispiel 1] in 50 ml Pyridin und 7 ml Triethylamin bei -10 ° H₂S-Gas ein. Anschließend rührt man 14 Std. bei Raumtemperatur, dampft ein, löst den Rückstand in 50 ml Aceton und versetzt mit 9 ml Methyljodid. Nachdem man erneut 6 Std. gerührt hat, filtriert man ab, wäscht den Rückstand mit 5 ml Aceton, löst denselben in 30 ml Methanol, gibt 4,6 g Ammoniumacetat hinzu und rührt 24 Std. bei Raumtemperatur. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-p-Amidino-phenyl-5-(p-methoxycarbonyl-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on, (Semi-Hydroiodid), F. 151-152 °.

10 Analog erhält man

aus 3-p-Cyan-phenyl-5-(o-methoxycarbonyl-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on:

3-p-Amidino-phenyl-5-(o-methoxycarbonyl-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on (Hydroiodid), M⁺ + 1 = 384;

aus 3-p-Cyan-phenyl-5-(m-methoxycarbonyl-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on:

15 3-p-Amidino-phenyl-5-(m-methoxycarbonyl-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on (Hydroiodid), M⁺ + 1 = 384;

aus 3-p-Cyan-phenyl-5-[2,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on:

3-p-Amidino-phenyl-5-[2,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

aus 3-p-Cyan-phenyl-5-[2,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on:

20 3-p-Amidino-phenyl-5-[2,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

aus 3-p-Cyan-phenyl-5-[2,6-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on:

3-p-Amidino-phenyl-5-[2,6-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

aus 3-p-Cyan-phenyl-5-[3,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidino-phenyl-5-[3,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

25 aus 3-p-Cyan-phenyl-5-[3,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on:

3-p-Amidino-phenyl-5-[3,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

aus 3-p-Cyan-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidino-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

aus 3-p-Cyan-phenyl-5-(3-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on:

30 3-p-Amidino-phenyl-5-(3-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

aus 3-p-Cyan-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on:

3-p-Amidino-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

aus 3-p-Cyan-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on:

3-p-Amidino-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

35 aus 3-p-Cyan-phenyl-5-(3-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on:

3-p-Amidino-phenyl-5-(3-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

aus 3-p-Cyan-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-3-carboxy-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on:

3-p-Amidino-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-3-carboxy-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

aus 3-p-Cyan-phenyl-5-(2-carboxy-5-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on:

40 3-p-Amidino-phenyl-5-(2-carboxy-5-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on.

Beispiel 7

Analog Beispiel 3 erhält man durch Verseifung der entsprechenden Ester aus Beispiel 6 die folgenden

45 Carbonsäuren:

3-p-Amidino-phenyl-5-(p-carboxy-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on, F. 281 °.

3-p-Amidino-phenyl-5-(o-carboxy-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on, F. 274 °;

3-p-Amidino-phenyl-5-(m-carboxy-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on (Hydrochlorid), F. 271 °;

3-p-Amidino-phenyl-5-[2,4-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

50 3-p-Amidino-phenyl-5-[2,5-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidino-phenyl-5-[2,6-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidino-phenyl-5-[3,4-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidino-phenyl-5-[3,5-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

55 3-p-Amidino-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidino-phenyl-5-(3-carboxy-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidino-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-thien-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidino-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidino-phenyl-5-(3-carboxy-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidino-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-3-carboxy-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 3-p-Amidino-phenyl-5-(2-carboxy-5-carboxy-methyl-pyrrol-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on.

Beispiel 8

5

Analog Beispiel 3 erhält man durch Verseifung der entsprechenden Ester aus Beispiel 5 die folgenden Carbonsäuren:

- 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(p-carboxy-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on, F. >300 ° ;
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(o-carboxy-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 10 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(m-carboxy-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-[2,4-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-[2,5-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-[2,6-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-[3,4-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;
 15 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-[3,5-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(3-carboxy-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-thiophen-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 20 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(3-carboxy-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-3-carboxy-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(2-carboxy-5-carboxy-methyl-pyrrol-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on.

Beispiel 9

25

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von Na-p-methoxycarbonylmethyl-thiophenolat [erhältlich durch Überführung von p-Mercaptobenzylcyanid in die entsprechende Carbonsäure, Veresterung mit Methanol zu p-Methoxycarbonylmethyl-thiophenol und anschließende Umwandlung in das Thiophenolat] durch Umsetzung mit 3-p-Cyanphenyl-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on ("A") [erhältlich gemäß

30 Bsp. 1] das 3-p-Cyanphenyl-5-(p-methoxycarbonyl-methyl-phenylthio-methyl)-oxazolidin-2-on.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit Na-o-methoxycarbonylmethyl-thiophenolat das

3-p-Cyan-phenyl-5-(o-methoxycarbonyl-methyl-phenylthio-methyl)-oxazolidin-2-on;

mit Na-m-methoxycarbonylmethyl-thiophenolat das

35 3-p-Cyan-phenyl-5-(m-methoxycarbonyl-methyl-phenylthio-methyl)-oxazolidin-2-on;

mit Na-2,4-bis-(methoxycarbonylmethyl)-thiophenolat das

3-p-Cyan-phenyl-5-[2,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;

mit Na-2,5-bis-(methoxycarbonylmethyl)-thiophenolat das

3-p-Cyan-phenyl-5-[2,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;

40 mit Na-2,6-bis-(methoxycarbonylmethyl)-thiophenolat das

3-p-Cyan-phenyl-5-[2,6-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;

mit Na-3,4-bis-(methoxycarbonylmethyl)-thiophenolat das

3-p-Cyan-phenyl-5-[3,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;

mit Na-3,5-bis-(methoxycarbonylmethyl)-thiophenolat das

45 3-p-Cyan-phenyl-5-[3,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Methoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-thiophen-Na-Salz das

3-p-Cyan-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-Methoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-thiophen-Na-Salz das

3-p-Cyan-phenyl-5-(3-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

50 mit 2-Methoxycarbonylmethyl-3-hydroxy-thiophen-Na-Salz das

3-p-Cyan-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

mit 2-Methoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-pyrrol-Na-Salz das

3-p-Cyan-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-Methoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-pyrrol-Na-Salz das

55 3-p-Cyan-phenyl-5-(3-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

mit 2-Methoxycarbonylmethyl-3-carboxy-4-hydroxy-pyrrol-Na-Salz das

3-p-Cyan-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-3-carboxy-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

mit 2-Carboxy-3-hydroxy-5-methoxycarbonylmethyl-pyrrol-Na-Salz das

3-p-Cyan-phenyl-5-(2-carboxy-5-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on.

Beispiel 10

- 5 Analog Beispiel 6 erhält man ausgehend von den Nitrilen aus Beispiel 9 die folgenden Amidinophenyl-oxazolidin-2-on-Derivate:
- 3-p-Amidinophenyl-5-(p-methoxycarbonyl-methyl-phenylthio-methyl)-oxazolidin-2-on;
 3-p-Amidinophenyl-5-(o-methoxycarbonyl-methyl-phenylthio-methyl)-oxazolidin-2-on;
 3-p-Amidinophenyl-5-(m-methoxycarbonyl-methyl-phenylthio-methyl)-oxazolidin-2-on;
 10 3-p-Amidinophenyl-5-[2,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;
 3-p-Amidinophenyl-5-[2,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;
 3-p-Amidinophenyl-5-[2,6-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;
 3-p-Amidinophenyl-5-[3,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;
 3-p-Amidinophenyl-5-[3,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;
 15 3-p-Amidinophenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 3-p-Amidinophenyl-5-(3-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 3-p-Amidinophenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 3-p-Amidinophenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 3-p-Amidinophenyl-5-(3-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 20 3-p-Amidinophenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-3-carboxy-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 3-p-Amidinophenyl-5-(2-carboxy-5-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on.

Beispiel 11

- 25 Analog Beispiel 3 erhält man durch Verseifung der entsprechenden Ester aus Beispiel 10 die folgenden Carbonsäuren:
- 3-p-Amidinophenyl-5-(p-carboxy-methyl-phenylthio-methyl)-oxazolidin-2-on;
 3-p-Amidinophenyl-5-(o-carboxy-methyl-phenylthio-methyl)-oxazolidin-2-on;
 3-p-Amidinophenyl-5-(m-carboxy-methyl-phenylthio-methyl)-oxazolidin-2-on;
 30 3-p-Amidinophenyl-5-[2,4-bis-(carboxy-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;
 3-p-Amidinophenyl-5-[2,5-bis-(carboxy-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;
 3-p-Amidinophenyl-5-[2,6-bis-(carboxy-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;
 3-p-Amidinophenyl-5-[3,4-bis-(carboxy-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;
 3-p-Amidinophenyl-5-[3,5-bis-(carboxy-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;
 35 3-p-Amidinophenyl-5-(2-carboxy-methyl-thiophen-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 3-p-Amidinophenyl-5-(3-carboxy-methyl-thiophen-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 3-p-Amidinophenyl-5-(2-carboxy-methyl-thiophen-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 3-p-Amidinophenyl-5-(2-carboxy-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 3-p-Amidinophenyl-5-(3-carboxy-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 40 3-p-Amidinophenyl-5-(2-carboxy-methyl-3-carboxy-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 3-p-Amidinophenyl-5-(2-carboxy-5-carboxy-methyl-pyrrol-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on.

Beispiel 12

- 45 Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von p-Methoxycarbonyl-methyl-anilin [erhältlich durch Überführung von p-Amino-benzylcyanid in p-Amino-phenylelessigsäure und Veresterung mit Methanol] durch Umsetzung mit 3-p-Cyanphenyl-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on ("A") [erhältlich gemäß Bsp. 1] das 3-p-Cyanphenyl-5-(p-methoxycarbonyl-methylphenylamino-methyl)-oxazolidin-2-on.
- Analog erhält man durch Umsetzung von "A"
- 50 mit o-Methoxycarbonylmethyl-anilin das
 3-p-Cyanphenyl-5-(o-methoxycarbonyl-methyl-phenylamino-methyl)-oxazolidin-2-on;
 mit m-Methoxycarbonylmethyl-anilin das
 3-p-Cyanphenyl-5-(m-methoxycarbonyl-methyl-phenylamino-methyl)-oxazolidin-2-on;
 mit 2,4-Bis-(methoxycarbonylmethyl)-anilin das
 55 3-p-Cyanphenyl-5-[2,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylamino-methyl]-oxazolidin-2-on;
 mit 2,5-Bis-(methoxycarbonylmethyl)-anilin das
 3-p-Cyanphenyl-5-[2,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylamino-methyl]-oxazolidin-2-on;
 mit 3,4-Bis-(methoxycarbonylmethyl)-anilin das

3-p-Cyanphenyl-5-[3,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylamino-methyl]-oxazolidin-2-on.

Beispiel 13

5 Analog Beispiel 6 erhält man ausgehend von den Nitrilen aus Beispiel 9 die folgenden Amidinophenyl-oxazolidin-2-on-Derivate:

3-p-Amidinophenyl-5-(p-methoxycarbonyl-methyl-phenylamino-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidinophenyl-5-(o-methoxycarbonyl-methyl-phenylamino-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidinophenyl-5-(m-methoxycarbonyl-methyl-phenylamino-methyl)-oxazolidin-2-on;

10 3-p-Amidinophenyl-5-[2,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylamino-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidinophenyl-5-[2,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylamino-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidinophenyl-5-[3,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylamino-methyl]-oxazolidin-2-on.

Beispiel 14

15

Analog Beispiel 3 erhält man durch Verseifung der entsprechenden Ester aus Beispiel 13 die folgenden Carbonsäuren:

3-p-Amidinophenyl-5-(p-carboxy-methyl-phenylamino-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidinophenyl-5-(o-carboxy-methyl-phenylamino-methyl)-oxazolidin-2-on;

20 3-p-Amidinophenyl-5-(m-carboxy-methyl-phenylamino-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidinophenyl-5-[2,4-bis-(carboxy-methyl)-phenylamino-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidinophenyl-5-[2,5-bis-(carboxy-methyl)-phenylamino-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidinophenyl-5-[3,4-bis-(carboxy-methyl)-phenylamino-methyl]-oxazolidin-2-on.

25 Beispiel 15

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von p-Methoxycarbonylmethyl-N-methyl-anilin [erhältlich durch Überführung von p-N-Methyl-aminobenzylcyanid in p-Methylaminophenylelessigsäure und Veresterung mit Methanol] durch Umsetzung mit 3-p-Cyanphenyl-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on ("A") [erhältlich gemäß Bsp. 1] das 3-p-Cyanphenyl-5-(p-methoxycarbonylmethyl-phenyl-N-methylamino-methyl)-oxazolidin-2-on.

30

Beispiel 16

35 Analog Beispiel 6 erhält man ausgehend von dem Nitril aus Beispiel 15 3-p-Amidinophenyl-5-(p-methoxycarbonyl-methyl-phenyl-N-methylamino-methyl)-oxazolidin-2-on.

Beispiel 17

40 Analog Beispiel 3 erhält man durch Verseifung des Esters aus Beispiel 16 3-p-Amidinophenyl-5-(p-carboxy-methyl-phenyl-N-methylamino-methyl)-oxazolidin-2-on.

Die folgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

45

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat in 3 l zweifach destilliertem Wasser wird mit 2 n Salz-Säure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

50 Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 100g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

55 Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf

pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

5

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

10

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

15

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

20

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

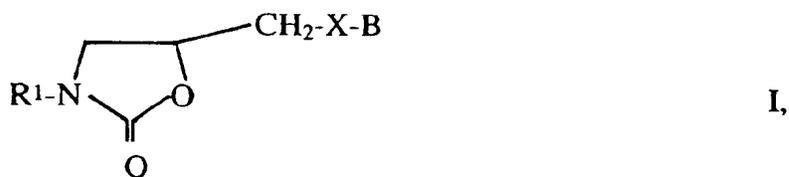
25

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird in Ampullen abgefüllt, unter aseptischen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

30 Patentansprüche

1. Oxazolidinonderivate der Formel I

35



40

worin

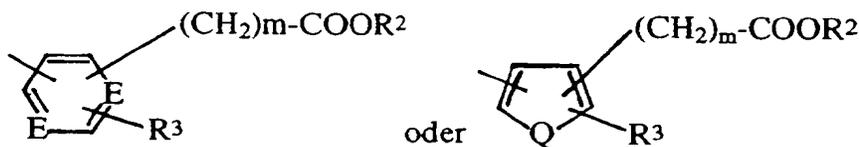
R¹ einen unsubstituierten oder einfach durch CN, H₂N-CH₂-, A₂N-CH₂-, H₂N-C(=NH)-, H₂N-C(=NH)-NH-, H₂N-C(=NH)-NH-CH₂-, HO-NH-C(=NH)- oder HO-NH-C(=NH)-NH-substituierten Phenylrest,

45

X O, S, SO, SO₂, -NH- oder -NA-,

B

50



55

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
R² H, A, Li, Na, K, NH₄ oder Benzyl,

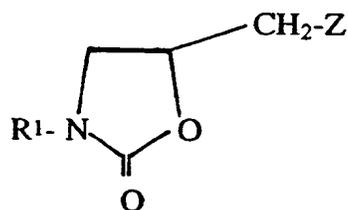
- R^3 H oder $(CH_2)_n-COOR^2$,
 E jeweils unabhängig voneinander CH oder N,
 Q O, S oder NH
 m 1, 2 oder 3 und
 n 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,
 sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

2.

- (a) 3-p-Amidino-phenyl-5-(p-carboxymethyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 (b) 3-p-Amidino-phenyl-5-(p-methoxycarbonylmethyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
 (c) 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(p-carboxymethyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on-Natriumsalz;
 (d) 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(p-carboxymethyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on.

3. Eine enantiomere Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 oder eines seiner Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 sowie deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



worin

R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat

und

Z Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe bedeutet, mit einer Verbindung der Formel III

Y-B III,

worin

B die oben angegebene Bedeutung hat

und

Y OH, SH, NH_2 , NAH oder einen aus OH oder SH ableitbaren salzartigen Rest bedeuten, umsetzt, oder daß man eine Verbindung der Formel IV

$$R^1-NH-CH_2-CH(OH)-CH_2-X-B \quad IV,$$

worin

R^1 , B und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder eines ihrer reaktionsfähigen Derivate mit einem reaktiven Derivat der Kohlensäure umsetzt,
 oder daß man zur Herstellung einer Guanidinoverbindung der Formel I (R^1 = ein einfach durch $H_2N-C(=NH)-NH-$ substituierter Phenylrest) eine Aminoverbindung entsprechend der Formel I, die jedoch anstelle des Restes R^1 eine Aminophenylgruppe enthält, mit einem amidinierenden Mittel behandelt,
 oder daß man eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,
 und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen oder beide Reste R^1 und/oder B in (einen) andere(n) Rest(e) R^1 und/oder B umwandelt und/oder eine Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder einer Base in eines ihrer Salze überführt.

5. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze

zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

- 5 6. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 10 8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen bei der Bekämpfung von Thrombosen, Herzinfarkten, Apoplexie, Osteoporose, Arteriosklerose, Entzündungen und/oder Tumoren.

15

20

25

30

35

40

45

50

55



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
P,X	EP-A-0 605 729 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 13. Juli 1994 * Verbindung 189 und 192 * * Ansprüche 1,2,4-6,8,13 *	1,3-7	C07D263/24 C07D413/12 A61K31/42
Y	EP-A-0 300 272 (MERCK PATENT GMBH) 25. Januar 1989 * das ganze Dokument *	1-8	
D,Y	EP-A-0 381 033 (F. HOFFMANN - LA ROCHE AG) 8. August 1990 * das ganze Dokument *	1-8	
Y	EP-A-0 443 197 (MERCK PATENT GMBH) 28. August 1991 * das ganze Dokument *	1-8	
Y	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd.35, Nr.23, 13. November 1992 Seiten 4393 - 4407 ALIG L. ET AL. 'Low molecular weight, non-peptide fibrinogen receptor antagonists' * das ganze Dokument *	1-8	
Y	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd.36, Nr.13, 25. Juni 1993 Seiten 1811 - 1819 ZABLOCKI J.A. ET AL. 'Potent in vitro and in vivo inhibitors of platelet aggregation based upon the Arg-Gly-Asp-Phe sequence of fibrinogen. A proposal on the nature of the binding interaction between the Arg-guanidine of RGDx mimetics and the platelet GP IIb-IIIa receptor' * das ganze Dokument *	1-8	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
MÜNCHEN	13. Dezember 1994	Hartrampf, G	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 (11.82) (P/M/C/E)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 94 11 4519

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
E	EP-A-0 623 615 (MERCK PATENT GMBH) 9. November 1994 * das ganze Dokument * -----	1-8	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
MÜNCHEN	13. Dezember 1994	Hartrampf, G	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument <hr/> & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer andern Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			

EPO FORM 1500 (03.92) (P04/C01)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation⁶ : C07D 413/14, 413/12, 295/26, C07C 257/18, A61K 31/41, 31/495, 31/155</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/31092</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. Juni 1999 (24.06.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/07673</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 27. November 1998 (27.11.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 55 268.4 12. Dezember 1997 (12.12.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DORSCH, Dieter [DE/DE]; Königsberger Strasse 17A, D-64372 Ober-Ramstadt (DE). JURASZYK, Horst [DE/DE]; Kleiner Ring 14, D-64342 Seeheim (DE). WURZIGER, Hanns [DE/DE]; Greinstrasse 7b, D-64291 Darmstadt (DE). GANTE, Joachim [DE/DE]; Stormstrasse 4, D-64291 Darmstadt (DE). MEDERSKI, Werner [DE/DE]; Am Ohlenberg 29, D-64390 Erzhausen (DE). BUCHSTALLER, Hans-Peter [DE/DE]; Hein- richstrasse 54, D-64331 Weiterstadt (DE). ANZALI, Soheila [DE/DE]; Am Alten Berg 13, D-64342 Seeheim (DE). BERNOTAT-DANIELOWSKI, Sabine [DE/DE]; Liebigstrasse 5, D-61231 Bad Neuheim (DE). MELZER, Guido [DE/DE]; Mörikestrasse 6, D-65719 Hofheim (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
<p>(54) Title: BENZAMINE DERIVATIVES</p>		
<p>(54) Bezeichnung: BENZAMIDINDERIVATE ALS KOAGULATIONSFAKTOR-XA-HEMMER</p>		
<div style="text-align: center;"> <p>(1)</p> </div>		
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to novel compounds of formula (1) wherein X, Y, W, R¹, R², R³ and R⁴ have the meaning cited in Claim 1. The inventive compounds are inhibitors of coagulation factor Xa and can be used in prophylaxis and/or therapy for thromboembolic diseases.</p>		
<p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Neue Verbindungen der Formel (1), worin X, Y, W, R¹, R², R³ und R⁴ die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen eingesetzt werden.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

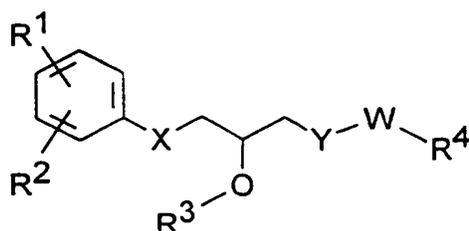
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

BENZAMIDINDERIVATE ALS KOAGULATIONSFAKTOR-XA-HEMMER

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5

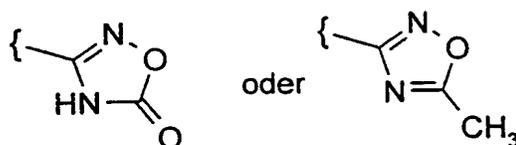


10

worin

R¹ -C(=NH)-NH₂, das auch einfach durch -COA,
-CO-[C(R⁵)₂]_m-Ar, -COOA, -OH oder durch eine konven-
tionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

15



20

R² H, A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, Hal, NR⁵COA, NHCOAr,
NH₂SO₂A, NH₂SO₂Ar, COOR⁵, CON(R⁵)₂, CONHAr, COR⁵,
COAr, S(O)_nA oder S(O)_nAr,

25

R³ R⁵ oder -[C(R⁵)₂]_m-COOR⁵,

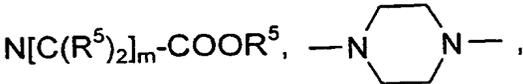
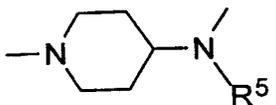
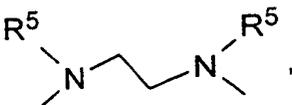
R³ und X zusammen auch -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,
wobei R³ -C=O und X N bedeutet,

30

R⁴ A, Cycloalkyl, -[C(R⁵)₂]_mAr, -[C(R⁵)₂]_mHet oder
-CR⁵=CR⁵-Ar,

35

R⁵ H, A oder Benzyl,

- X O, NR⁵ oder CH₂,
- 5 Y O, NR⁵, N[C(R⁵)₂]_m-Ar, N[C(R⁵)₂]_m-Het,
 N[C(R⁵)₂]_m-COOR⁵, ,
- 10 , ,
- N[C(R⁵)₂]_m-CON(R⁵)₂, N[C(R⁵)₂]_m-CONR⁵Ar oder
 N[C(R⁵)₂]_m-CONAr₂,
- 15 W eine Bindung, -SO₂-, -CO-, -COO- oder -CONR⁵-,
- A Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen
 durch O- oder S-Atome oder durch -CR⁵=CR⁵-Gruppen
 20 und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
- Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R¹, A,
 Ar', OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, NHCOAr', NHSO₂A,
 25 NHSO₂Ar', COOR⁵, CON(R⁵)₂, CONHAr', COR⁵, COAr',
 S(O)_nA oder S(O)_nAr substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
- Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R¹, A,
 30 OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, COOR⁵, CON(R⁵)₂,
 COR⁵, oder S(O)_nA substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
- Het ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder mehr-
 35 fach durch Hal, A, Ar', OR⁵, COOR⁵, CN, N(R⁵)₂, NO₂,
 NHCOA, NHCOAr' und/oder Carbonylsauerstoff substituier-

tes gesättigtes oder ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,

5

Hal	F, Cl, Br oder I,
m	0, 1, 2, 3 oder 4,
n	0, 1 oder 2 bedeutet,

10

sowie deren Salze.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen.

15

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

20

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

25

30

Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben. Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt.

35

Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemä-
ßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der akti-
vierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder
auf die Hemmung anderer aktivierter Serinproteasen wie Faktor VIIa,
5 Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blut-
gerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Pro-
thrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die
nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Ak-
10 tivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Er-
krankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die
Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode
von G. F. Cousins et al. in *Circulation* 1996, 94, 1705-1712 erfolgen.

15 Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin
gebildet wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze grei-
fen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und
20 hemmen so die Entstehung von Thromben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin In-
hibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der
Blutgerinnungskaskade sein.

25 Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindun-
gen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Ak-
tivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden.
Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis
and Haemostasis* 63, 220-223 (1990) beschrieben.

30 Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. auch nach der Me-
thode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* 71, 314-319 (1994) erfol-
gen.

35

Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende
5 Thrombinbildung.

Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa
10 wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81 beschrieben.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie
15 Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man
20

a) sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, indem man
25

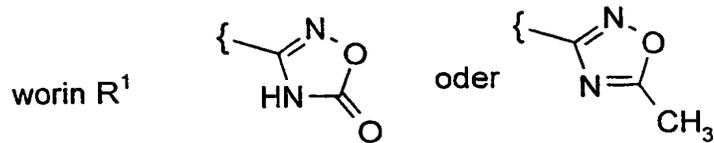
i) eine Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat durch Hydrogenolyse freisetzt,
30

ii) eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel durch Wasserstoff ersetzt oder
eine durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte Aminogruppe in Freiheit setzt,
35

oder

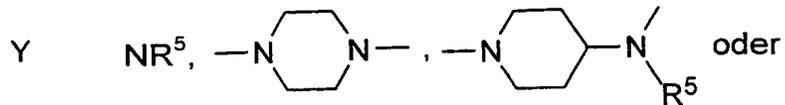
b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

5

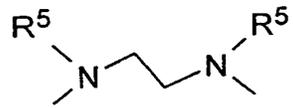


R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

10



15



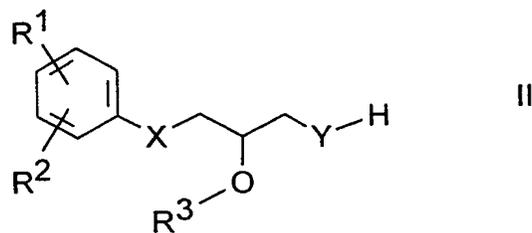
W -SO₂- oder -CO- bedeuten,

20

und R² und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

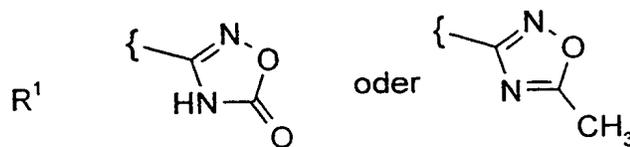
eine Verbindung der Formel II

25



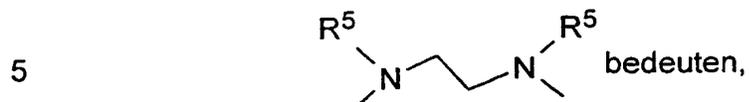
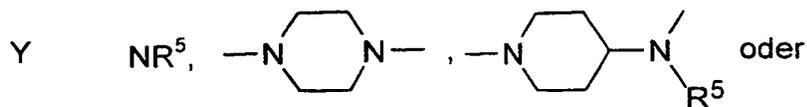
worin

30



35

R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



und R^2 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III

10



worin

15 W $\text{—SO}_2\text{—}$ oder —CO— bedeutet,

R^4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

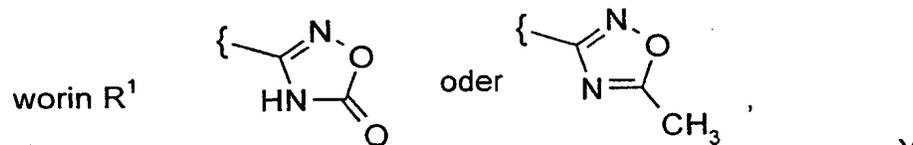
20

umsetzt,

oder

25

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,



30

R^3 und X zusammen —CO—N— unter Ausbildung eines 5-Rings,

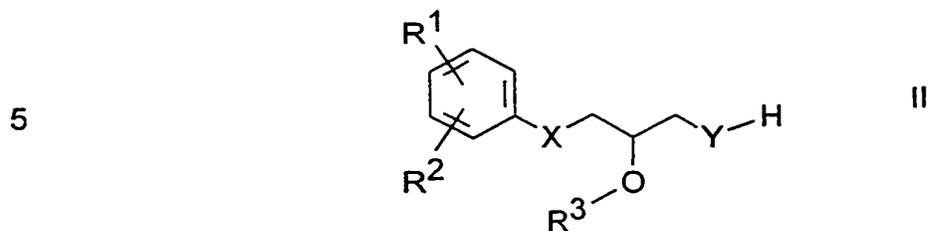
Y O,

W eine Bindung bedeuten,

35

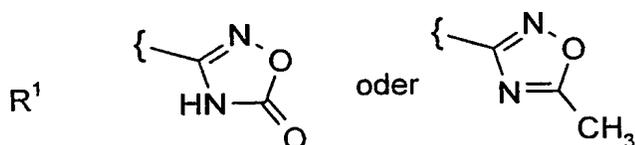
und R^2 und R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

eine Verbindung der Formel II



worin

10



15

R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,
 Y O bedeuten,
 und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

mit einer Verbindung der Formel IV

20



worin

W eine Bindung bedeutet,

25

und R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

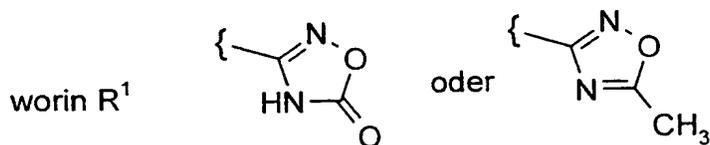
umsetzt,

30

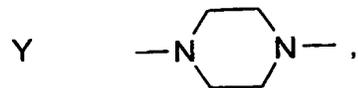
oder

d) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

35



R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



5

W eine Bindung,

R⁴ -[C(R⁵)₂]_mAr oder -[C(R⁵)₂]_mHet,

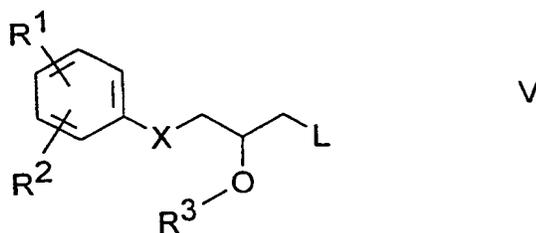
10

m 0 bedeuten,

und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

eine Verbindung der Formel V

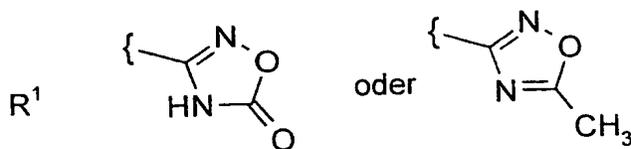
15



20

worin

25



R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

30

und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

mit einer Verbindung der Formel VI

35

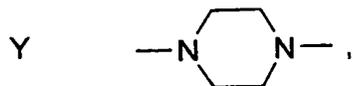


VI

worin

W eine Bindung,

5



R⁴ -[C(R⁵)₂]_mAr oder -[C(R⁵)₂]_mHet und

10

m 0 bedeuten,

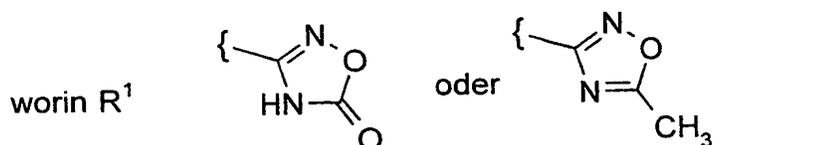
umsetzt,

15

oder

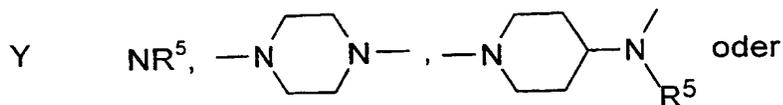
e) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

20

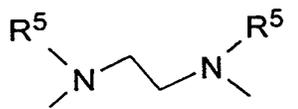


R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

25



30



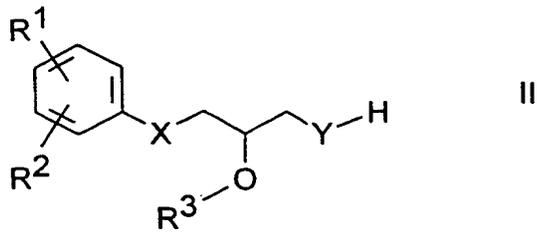
W -CONH- bedeuten,

und R² und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

35

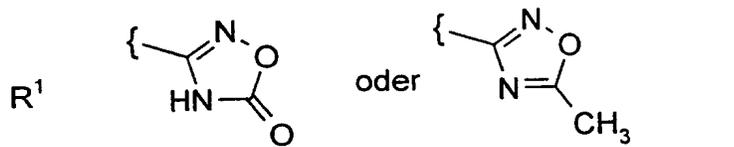
eine Verbindung der Formel II

5



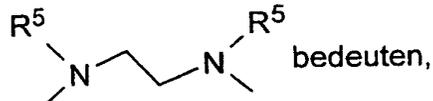
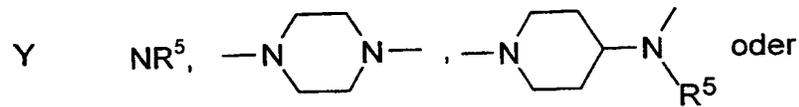
worin

10



R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

15



20

und R² und R⁵ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel VII

25



worin

R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

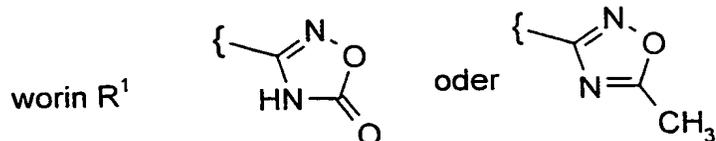
30

umsetzt,

oder

f) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

35



5

R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

Y N[C(R⁵)₂]_m-COOR⁵,

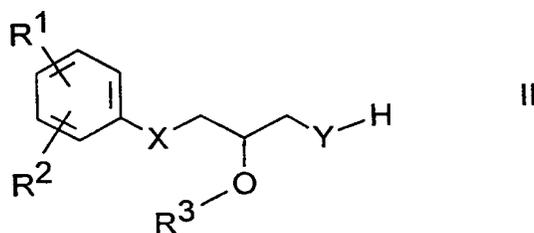
W SO₂ bedeuten,

10

und R² und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

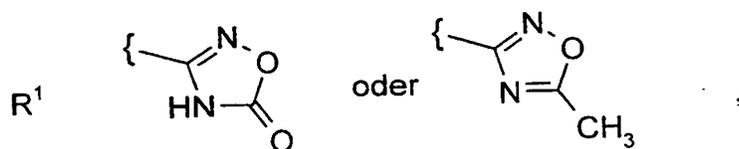
eine Verbindung der Formel II

15



20

worin



25

R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,
bedeuten,

Y N[C(R⁵)₂]_m-COOR⁵

und R² und R⁵ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

30

mit einer Verbindung der Formel VIII



worin

35

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

und R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

5

umsetzt,

oder

10 g) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

worin

15 X NH und
R³ H bedeutet,

und R¹, R², R⁴, Y und W die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

20 sie aus ihren Oxazolidinonderivaten durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

oder

25 h) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

worin R¹ -C(=NH)-NH₂ bedeutet,

eine Cyangruppe in eine Amidinogruppe umwandelt,

30

oder

35 i) in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Rest(e) Y, R¹, R², R³ und/oder R⁴ in einen oder mehrere Rest(e) R¹, R², R³ und/oder R⁴ umwandelt,

indem man beispielsweise

i) eine Estergruppe zu einer Carboxygruppe hydrolysiert,

5 ii) eine Nitrogruppe reduziert,

iii) eine Aminogruppe acyliert,

und/oder

10

k) eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. R^5 , gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

15

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter L, W, X, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m und n die bei den Formeln I bis VIII angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

20

Solvate bedeutet Additionsverbindungen mit z.B. organischen inerten Lösungsmitteln, wie z.B. mit Alkoholen wie Methanol, Ethanol oder Propanol.

25

In den vorstehenden Formeln bedeutet A Alkyl, ist linear oder verzweigt, und hat 1 bis 20, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, Heptyl, Octyl, Nonyl oder Decyl.

30

A bedeutet weiterhin z.B. Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Allyl oder Crotyl.

35

OR^5 bedeutet OH, OA oder Benzyloxy, wobei OA vorzugsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butyloxy oder Hexyloxy bedeutet.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Cycloalkyl bedeutet z.B. auch den Rest eines bicyclischen Terpens, wie z.B. 3-Menthyl, besonders bevorzugt ist der Campher-10-yl-Rest.

5

COR⁵ ist Acyl und bedeutet vorzugsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, ferner auch Butyryl, Pentanoyl oder Hexanoyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

10

R² bedeutet vorzugsweise H, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Nitro, Amino, Methylamino, Dimethylamino, Ethylamino, Diethylamino, Acetamido, Sulfonamido, Methylsulfonamido, Phenylsulfonamido, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Phenylsulfinyl, Phenylsulfonyl, Cyan, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, ferner auch Acyl oder Benzoyl. Insbesondere bedeutet R² H.

15

R³ bedeutet vorzugsweise A, Benzyl, CH₂COOH oder CH₂COOA, insbesondere jedoch H.

20

R⁴ bedeutet vorzugsweise z.B. A, Cycloalkyl, Ar, CH₂Ar, CH₂CH₂Ar, CH₂Het, CH₂CH₂Het oder CH=CH-Ar.

R⁵ bedeutet H, A oder Benzyl, insbesondere jedoch H.

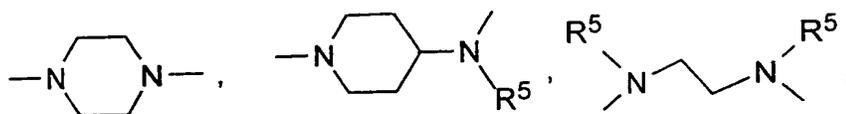
25

X bedeutet O, NH, NA oder N-Benzyl, ferner auch CH₂.

R³ und X bedeuten zusammen auch -CO-N-, wobei mit der -CH₂-CH-O-Einheit ein Fünfring gebildet wird.

Y bedeutet vorzugsweise z.B. O, NH, N-Methyl, N-Ethyl, N-Ar, N-CH₂-Ar, N-Het, N-CH₂-Het, N-COOA, N-CH₂-COOA, N-CH₂-COOH, N-CH₂-COOBenzyl,

30



35

NCH₂-CONH₂, NCH₂-CONHA, NCH₂-CONA₂, NCH₂-CONR⁵Ar oder

$\text{NCH}_2\text{-CONAr}_2$.

W bedeutet vorzugsweise z.B. eine Bindung, $-\text{SO}_2-$ oder $-\text{CO}-$, ferner auch $-\text{COO}-$ oder $-\text{CONH}-$.

5 Ar bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes Phenyl oder Naphthyl, weiterhin vorzugsweise z.B. durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Benzyloxy, Phenethyloxy, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Phenylsulfinyl, Phenylsulfonyl, Nitro, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Formamido, Acetamido, Propionylamino, Butyrylamino, Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, Phenylsulfonamido, (4-Methylphenyl)-sulfonamido, Carboxymethoxy, Carboxyethoxy, Methoxycarbonylmethoxy, Methoxycarbonylethoxy, Hydroxymethoxy, Hydroxyethoxy, Methoxyethoxy, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Cyan, Phenylaminocarbonyl, Acyl oder Benzoyl mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl oder Naphthyl, ferner auch Biphenyl.

20 Ar bedeutet daher bevorzugt z.B. o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylphenyl, o-, m- oder p-(Phenylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-Methylthiophenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl,

2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

Ar bedeutet ganz besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Amino, OR⁵, Hal, CN, Alkyl mit 1-10 C-Atomen, CF₃, CH₃SO₂, OCF₃, Acetamido, -C(=NH)-NH₂, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl substituiertes Phenyl, weiterhin einfach durch Hal, Dimethylamino oder Alkoxy mit 1-6 C-Atomen substituiertes Naphthyl sowie unsubstituiertes Biphenyl.

Ar' bedeutet insbesondere z.B. Phenyl oder Naphthyl, ferner bevorzugt z.B. o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl oder o-, m- oder p-Methylsulfonylphenyl.

Het bedeutet vorzugsweise z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-,

5 4-, 5-, 6- oder 7- Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

10 Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder 15 -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidyl, 2-, 3- oder 4-Morpholyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3- 20 Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydro- 25 benzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydro-benzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

30 Het ist unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, Ar', COOR⁵, CN, N(R⁵)₂, NO₂, Ar-CONH-CH₂ substituiert.

"Mehrfach" bedeutet zwei-, drei-, vier- oder fünffach.

Het bedeutet ganz besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, Phenyl, OR⁵, COOR⁵, CN, N(R⁵)₂, NO₂, NHCOA, NHCOPhenyl und/oder Carbonylsauerstoff substituiertes Thiazol-2-,4- 35 oder -5-yl, Thiophen-2- oder -5-yl, Chroman-6-yl, Pyridin-2-,3- oder -4-yl,

Pyrimidin-2- oder -5-yl, Benzothiophen-2-yl, 1,3-Benzodioxol-4- oder 5-yl, 1,4-Benzodioxan-5- oder -6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ii ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

15

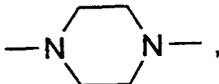
in Ia R^2 H
bedeutet;

in Ib R^3 R^5 oder $-(CH_2)_m-COOR^5$
bedeutet;

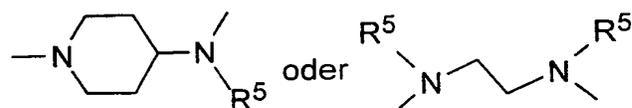
20

in Ic R^4 A, Cycloalkyl, $-(CH_2)_n-Ar$, $-(CH_2)_m-Het$ oder $-CH=CH-Ar$
bedeutet;

25

in Id Y O, NR^5 , $N(CH_2)_m-Ar$, $N(CH_2)_m-Het$,
 $N(CH_2)_m-COOR^5$, 

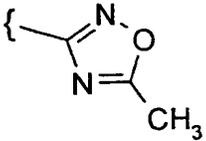
30



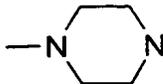
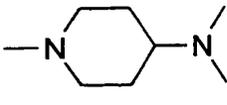
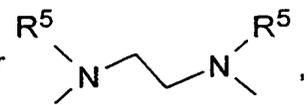
in Ie A
bedeutet;

35

Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch $-CH=CH$ -Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
bedeutet;

5	in lf	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^1 , A, Phenyl, OR^5 , $N(R^5)_2$, NO_2 , CN, Hal, NHCOA, NHCOPhenyl, $NHSO_2A$, $NHSO_2Phenyl$, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, $CONHPhenyl$, COR^5 , $COPhenyl$, $S(O)_nA$ oder $S(O)_nAr$ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
		bedeutet;	
	in lg	Ar'	Phenyl,
		bedeutet;	
10	in lh	Het	unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, Phenyl, OR^5 , $COOR^5$, CN, $N(R^5)_2$, NO_2 , NHCOA, NHCOPhenyl und/oder Carbonylsauerstoff substituiertes Thiazol-2-,4- oder -5-yl, Thiophen-2- oder -5-yl, Chroman-6-yl, Pyridin-2-,3- oder -4-yl, Pyrimidin-2- oder -5-yl, Benzothiophen-2-yl, 1,3-Benzodioxol-4- oder 5-yl, 1,4-Benzodioxan-5- oder -6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl.
15			
20	in li	bedeutet; R^1	$-C(=NH)-NH_2$, das auch einfach durch $-COA$, $-CO-(CH_2)_m-Ar$, $-COOA$, OH substituiert sein kann,
25		oder	
		R^2	H,
		R^3	R^5 oder $-(CH_2)_m-COOR^5$,
30		R^3 und X	zusammen auch $-CO-N-$ unter Ausbildung eines 5-Rings,
		R^4	A, Cycloalkyl, $-(CH_2)_mAr$, $-(CH_2)_mHet$ oder $-CH=CH-Ar$,
		R^5	H, A oder Benzyl,
35		X	O, NR^5 oder CH_2 ,
		Y	O, NR^5 , $N(CH_2)_m-Ar$, $N(CH_2)_m-Het$,

5

$N(CH_2)_m-COOR^5$, $-N$  $-$,
 oder 

10

W eine Bindung, $-SO_2-$, $-CO-$, $-COO-$ oder $-CONH-$,
A Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -
Gruppen durch $-CH=CH-$ Gruppen und/oder 1-7 H-
Atome durch F ersetzt sein können,

15

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch
 NH_2 , OR^5 , Hal, CN, Alkyl mit 1-10 C-Atomen, CF_3 ,
 CH_3SO_2 , OCF_3 , Acetamido, $-C(=NH)-NH_2$, Methoxy-
carbonyl oder Ethoxycarbonyl substituiertes Phenyl,
weiterhin einfach durch Hal, Dimethylamino oder
20 Methoxy substituiertes Naphthyl sowie unsubstituiertes
Biphenyl.

25

Het unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal,
A, Phenyl, OR^5 , $COOR^5$, CN, $N(R^5)_2$, NO_2 , $NHCOA$,
 $NHCOPhenyl$ und/oder Carbonylsauerstoff substituier-
tes Thiazol-2-,4- oder -5-yl, Thiophen-2- oder -5-yl,
Chroman-6-yl, Pyridin-2-,3- oder -4-yl, Pyrimidin-2-
oder -5-yl, Benzothiophen-2-yl, 1,3-Benzodioxol-4-
oder 5-yl, 1,4-Benzodioxan-5- oder -6-yl, 2,1,3-
30 Benzothiadiazol-4- oder -5-yl.

bedeutet.

35 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) be-

schrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

5

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

10

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

15

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin

20

25

R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.
Bevorzugte Ausgangsstoffe sind auch die Oxadiazolderivate, die in die entsprechenden Amidinoverbindungen überführt werden können.

30

Die Einführung der Oxadiazolgruppe gelingt z.B. durch Umsetzung der Cyanverbindungen mit Hydroxylamin und Reaktion mit Phosgen, Dialkylcarbonat, Chlorameisensäureester, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Acetanhydrid.

35

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden

sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

5 Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Um-
setzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbe-
sondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl-
10 oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbeson-
dere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er um-
15 schließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder hetero-
cyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen so-
wie insbesondere Alkoxy-carbonyl-, Aryloxy-carbonyl- und vor allem Aral-
koxy-carbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl
wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Ben-
20 zoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxy-carbonyl wie Methoxy-
carbonyl, Ethoxy-carbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxy-carbonyl, BOC (tert.-Butyl-
oxy-carbonyl), 2-Iodethoxy-carbonyl; Aralkyloxy-carbonyl wie CBZ ("Carbo-
benzoxy"), 4-Methoxybenzyloxy-carbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Be-
vorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Ben-
25 zyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor
chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind,
30 nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder
Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxy-
schutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen
35 Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind
Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxy-

schutzgruppen sind u.a. Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind.

5 Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzli-

10 chen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser.

15 Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vor-

20 zugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von

25 Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B.

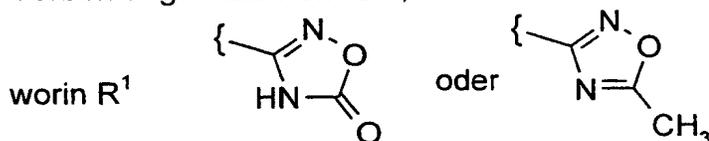
30 eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200

35 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol

oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

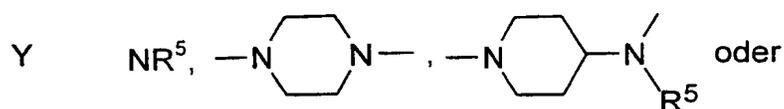
Verbindungen der Formel I,

5

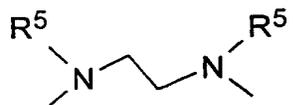


R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

10



15



W -SO₂- oder -CO- bedeuten,

20 und R² und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

25 In den Verbindungen der Formel III bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

30 Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder

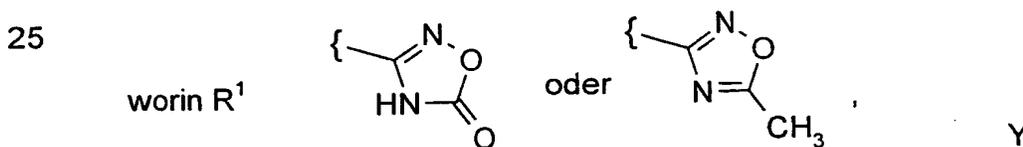
35 Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente der Formel II bzw. des Alkylierungsderivates der Formel III kann günstig sein. Die Reak-

tionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

- 5 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether,
- 10 Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylen-glykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dime-thylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid
- 15 (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Es-sigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

20 Die Ausgangsverbindungen der Formel II und III sind in der Regel be-kannt. Sind sie neu, so können aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Verbindungen der Formel I,



R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

30 Y O,

W eine Bindung bedeuten,

und R² und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der

35 Formel II, worin Y O bedeutet, mit Verbindungen der Formel IV in einer

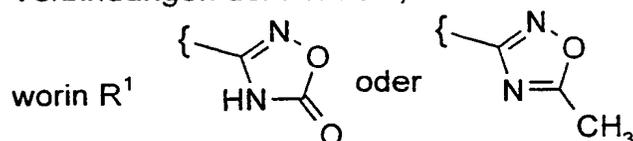
Mitsunobu-Reaktion in Gegenwart von z.B. Triphenylphosphin und Diethylazodicarboxylat in einem inerten Lösungsmittel, umgesetzt.

5

Die Ausgangsverbindungen der Formel II, worin Y O bedeutet, und IV sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

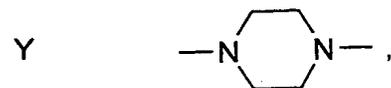
Verbindungen der Formel I,

10



R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings.

15



W eine Bindung,

R⁴ -[C(R⁵)₂]_mAr oder -[C(R⁵)₂]_mHet,

n 0 bedeuten,

20

und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel V mit Verbindungen der Formel VI umsetzt.

25

In den Verbindungen der Formel V bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

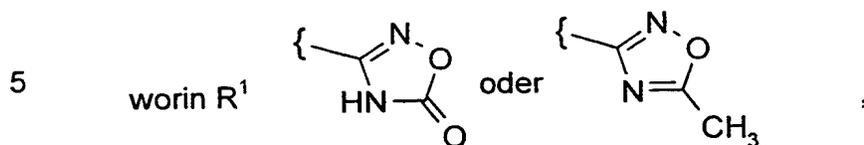
30

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel V mit Verbindungen der Formel VI erfolgt vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel und bei Temperaturen wie oben angegeben.

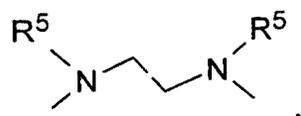
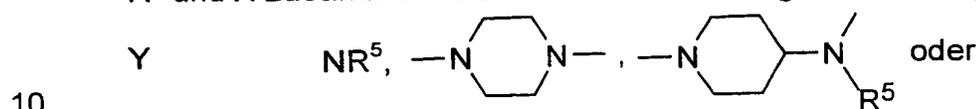
35

Die Ausgangsverbindungen der Formeln V und VI sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

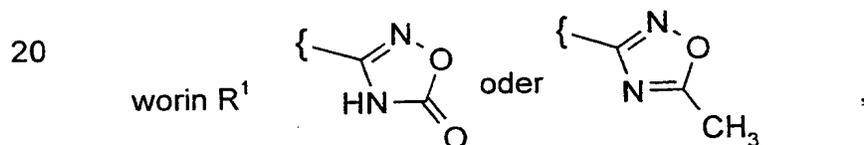
Verbindungen der Formel I,



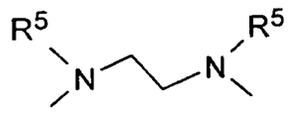
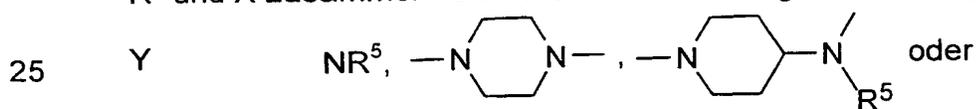
R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



15 W -CONH- bedeuten,
und R² und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der
Formel II



R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



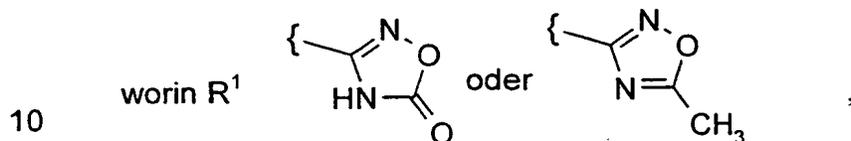
30 W -CONH- bedeuten,
und R² und R⁵ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
mit Verbindungen der Formel VII umsetzt.

35 Die Umsetzung dieser Verbindungen der Formel II, worin W -CONH- be-
deutet, mit Verbindungen der Formel VII erfolgt vorzugsweise in einem
inerten Lösungsmittel und bei Temperaturen wie oben angegeben.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II, worin W -CONH- bedeutet, und der Formel VII sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

5

Verbindungen der Formel I,



R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

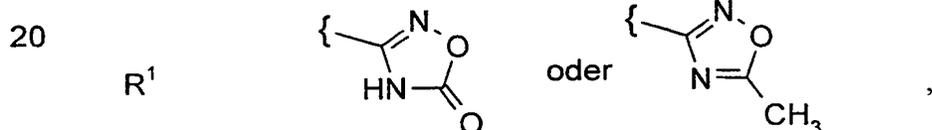
Y N[C(R⁵)₂]_m-COOR⁵,

W SO₂ bedeuten,

15

und R² und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II,

worin



R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

25 Y N[C(R⁵)₂]_m-COOR⁵

und R² und R⁵ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der Formel VIII umsetzt.

30

In den Verbindungen der Formel VIII bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

35

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel II, worin Y

$N[C(R^5)_2]_m-COOR^5$ bedeutet, mit Verbindungen der Formel VIII erfolgt vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel und bei Temperaturen wie oben angegeben.

- 5 Verbindungen der Formel I, worin
X NH und
R³ H bedeutet,
und R¹, R², R⁴, Y und W die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen
haben,
10 können aus ihren Oxazolidinonderivaten durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit gesetzt werden.
Dies geschieht unter Bedingungen wie unter "Schutzgruppenabspaltung"
beschrieben.
- 15 Verbindungen der Formel I, worin R¹ -C(=NH)-NH₂ bedeutet, können ferner aus der entsprechenden Cyanverbindung erhalten werden.
Die Umwandlung einer Cyangruppe in eine Amidinogruppe erfolgt durch Umsetzung mit z.B. Hydroxylamin und anschließender Reduktion des N-Hydroxyamidins mit Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators wie
20 z.B. Pd/C.
Zur Herstellung eines Amidins der Formel I (R¹ = -C(=NH)-NH₂) kann man an ein Nitril der Formel I (R¹ = CN) auch Ammoniak anlagern. Die Anlage-
25 rung erfolgt bevorzugt mehrstufig, indem man in an sich bekannter Weise
a) das Nitril mit H₂S in ein Thioamid umwandelt, das mit einem Alkylierungsmittel, z.B. CH₃I, in den entsprechenden S-Alkyl-imidothioester übergeführt wird, welcher seinerseits mit NH₃ zum Amidin reagiert, b) das Nitril mit einem Alkohol, z.B. Ethanol in Gegenwart von HCl in den entsprechenden Imidoester umwandelt und diesen mit Ammoniak behandelt, oder
30 c) das Nitril mit Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid umsetzt und das Produkt anschließend hydrolysiert.
- Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umzuwandeln, indem man einen oder mehrere
35 Rest(e) Y, R¹, R², R³ und/oder R⁴ in einen oder mehrere Rest(e) Y, R¹, R², R³ und/oder R⁴ umwandelt, z.B. indem man eine Aminogruppe acyliert oder Nitrogruppen (beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder

Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol) zu Aminogruppen reduziert.

5 Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

10 Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

15 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B.

20 Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische

25 ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure,

30 Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

35

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

5 Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

10 Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

15 Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

20 Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-
25 Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere
30 Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/ Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

35 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chem-

ischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

5

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

10

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

15

20

25

30

35

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens verwendet werden.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel: Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

Beispiel 1

Eine Lösung von 100 mg 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-piperazin-1-ylmethyl-oxazolidin-2-on ("A") [erhältlich durch Umsetzung von Methansulfonsäure-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethylester mit 1-tert.-Butoxycarbonylpiperazin und Natriumhydrogencarbonat in Acetonitril; Abspaltung der BOC-Gruppe mit HCl/Dioxan und anschließende Behandlung mit Natriumhydroxidlösung] und 110 mg 2,4,6-Trichlorbenzolsulfonylchlorid in 10 ml Dichlormethan wird mit 400 mg 4-Dimethylaminopyridin auf Polystyrol versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man filtriert, entfernt das Lösungsmittel und erhält 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,4,6-trichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on, FAB 586/588.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 4-Biphenylsulfonylchlorid

5 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-biphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Phenylvinylsulfonylchlorid

10 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-phenylvinylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Nitrophenylsulfonylchlorid

15 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-nitrophenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2,5-Dimethoxyphenylsulfonylchlorid

20 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,5-dimethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Naphthylsulfonylchlorid

25 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Chlor-4-fluorphenylsulfonylchlorid

30 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-chlor-4-fluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit (2-Acetamido-4-methyl-thiazol-5-yl)-sulfonylchlorid

35 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-((2-acetamido-4-methyl-thiazol-5-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Cyanphenylsulfonylchlorid

40 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-cyanphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

45 mit 5-Nitro-2-methylphenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(5-nitro-2-methyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit Benzylsulfonylchlorid

5 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-benzylsulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on;

mit Decylsulfonylchlorid

10 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-decylsulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 2-Trifluormethylphenylsulfonylchlorid

15 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-trifluormethyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3-Chlor-4-fluorphenylsulfonylchlorid

20 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3-chlor-4-fluor-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 4-Chlor-2,5-dimethylphenylsulfonylchlorid

20 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-chlor-2,5-dimethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Fluorphenylsulfonylchlorid

25 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-fluorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3,4-Dibromphenylsulfonylchlorid

30 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,4-dibromphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3-Chlorphenylsulfonylchlorid

35 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3-chlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2,6-Dichlorphenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,6-dichlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3,4-Dichlorphenylsulfonylchlorid

5 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,4-dichlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3,5-Dichlorphenylsulfonylchlorid

10 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,5-dichlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Naphthylcarbonsäurechlorid

15 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-naphthyl-carbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit Methylsulfonylchlorid

20 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-methylsulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 2-Methylsulfonylphenylsulfonylchlorid

25 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-methylsulfonyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Nitrobenzylsulfonylchlorid

30 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-nitrobenzyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit (4-Methoxycarbonyl-3-methoxy-thiophen-2-yl)-sulfonylchlorid

35 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-((4-methoxy-carbonyl-3-methoxy-thiophen-2-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3-Trifluormethylphenylsulfonylchlorid

35 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3-trifluormethyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 4-Trifluormethoxyphenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-trifluormethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

5 mit (1S)-(Campher-10-yl)-sulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(((1S)-campher-10-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit (1R)-(Campher-10-yl)-sulfonylchlorid

10 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(((1R)-campher-10-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit (2,2,5,7,8-Pentamethylchroman-6-yl)-sulfonylchlorid

15 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-((2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 4-Isopropylphenylsulfonylchlorid

20 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-isopropylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 4-tert.-Butylphenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-tert.-butylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

25 mit 4-Butylphenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-butylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3,5-Dinitro-4-methoxyphenylsulfonylchlorid

30 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,5-dinitro-4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit Ethylsulfonylchlorid

35 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-ethylsulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 4-Nitrophenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-nitrophenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

5 mit 2-Trifluormethoxyphenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-trifluormethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2,4-Dinitrophenylsulfonylchlorid

10 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,4-dinitrophenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit Isopropylsulfonylchlorid

15 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-isopropylsulfonylpiperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 4-Ethylphenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-ethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

20

mit 4-Brom-2-trifluormethoxyphenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-brom-2-trifluormethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

25 mit 2,3,4-Trifluorphenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,3,4-trifluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3,4-Difluorphenylsulfonylchlorid

30 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,4-difluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2,2,2-Trifluorethylsulfonylchlorid

35 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,2,2-trifluorethylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3-Nitro-4-methylphenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3-nitro-4-methyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

5 mit 2-Nitro-6-chlor-phenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-nitro-6-chlor-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2,5-Dimethoxyphenylacetylchlorid

10 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,5-dimethoxyphenylacetyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3,4-Dichlorbenzoylchlorid

15 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,4-dichlorbenzoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3-Fluorbenzoylchlorid

20 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3-fluorbenzoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 4-Trifluormethoxybenzoylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-trifluormethoxybenzoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

25 mit 3-Pyridylcarbonsäurechlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3-pyridylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Benzothienylcarbonsäurechlorid

30 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-benzothienyl-carbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 4-Chlorphenylacetylchlorid

35 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-chlorphenyl-acetyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 1-Naphthylcarbonsäurechlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(1-naphthyl-carbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

5 mit (1,3-Benzodioxol-5-yl)-carbonsäurechlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-((1,3-benzodioxol-5-yl)-carbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3-Nitrobenzoylchlorid

10 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3-nitrobenzoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 4-Biphenylylcarbonsäurechlorid

15 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-biphenylylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit Cyclopentylcarbonsäurechlorid

20 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(cyclopentyl-carbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit [5-Chlor-1-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-sulfonylchlorid

25 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-[5-chlor-1-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-sulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 4-Chlor-phenylsulfonylchlorid

3 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-chlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

30 mit 5,7,7-Trimethyl-2-(1,3,3-trimethylbutyl)-octylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-[5,7,7-trimethyl-2-(1,3,3-trimethylbutyl)-octylsulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Butoxy-5-(1,1-dimethylpropyl)-phenylsulfonylchlorid

35 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-[2-butoxy-5-(1,1-dimethylpropyl)-phenylsulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

- 5 mit 2-Butoxy-5-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenylsulfonylchlorid
3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-[2-butoxy-5-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenylsulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
- 10 mit 2-Nitro-4-trifluormethyl-phenylsulfonylchlorid
3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-nitro-4-trifluormethyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
- 15 mit 4-Brom-2-ethyl-phenylsulfonylchlorid
3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-brom-2-ethyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
- 20 mit 4-Trifluormethyl-phenylsulfonylchlorid
3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-trifluormethyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
- 25 mit 4-Trifluormethyl-phenylsulfonylchlorid
3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-trifluormethyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
- 30 mit 3,4-Difluorphenylsulfonylchlorid
3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,4-difluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
- 35 mit 1-Naphthylsulfonylchlorid
3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(1-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
- mit 4-Methoxyphenylsulfonylchlorid
3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
- mit 4-Tolylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-tolylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 4-Propylsulfonylchlorid

5 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-propylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 6-Chlor-2-naphthylsulfonylchlorid

10 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-(Naphth-1-yl)-ethylsulfonylchlorid

15 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-[2-(naphth-1-yl)-ethylsulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit Chlorameisensäureisobutylester

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(isobutyloxy-carbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on.

20 Beispiel 2

Eine Lösung von 100 mg 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,4,6-trichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on in 15 ml Methanol wird mit 100 mg Raney-Nickel und einem Tropfen Essigsäure versetzt und 8 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält 4-{2-Oxo-5-[4-(2,4,6-trichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 546/548.

30 Analog erhält man durch Hydrierung aus den in Beispiel 1 erhaltenen Verbindungen die nachstehenden Benzamidinderivate

4-{2-Oxo-5-[4-(4-biphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 520;

35

4-{2-Oxo-5-[4-(2-phenylethylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 472;

5 4-{2-Oxo-5-[4-(2-aminophenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 459;

4-{2-Oxo-5-[4-(2,5-dimethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 504;

10 4-{2-Oxo-5-[4-(2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 494;

4-{2-Oxo-5-[4-(2-chlor-4-fluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 496;

15

4-{2-Oxo-5-[4-((2-acetamido-4-methyl-thiazol-5-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 522;

20

4-{2-Oxo-5-[4-(2-cyanphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 469;

4-{2-Oxo-5-[4-(5-amino-2-methylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 473;

25

4-{2-Oxo-5-(4-benzylsulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 458;

4-{2-Oxo-5-(4-decylsulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 508;

30

4-{2-Oxo-5-[4-(2-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 512;

35

4-{2-Oxo-5-[4-(3-chlor-4-fluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 496;

4-{2-Oxo-5-[4-(4-chlor-2,5-dimethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 506;

5 4-{2-Oxo-5-[4-(2-fluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 462;

4-{2-Oxo-5-[4-(3,4-dibromphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 600/602/604;

10 4-{2-Oxo-5-[4-(3-chlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 478;

4-{2-Oxo-5-[4-(2,6-dichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 512;

15

4-{2-Oxo-5-[4-(3,4-dichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 512;

20 4-{2-Oxo-5-[4-(3,5-dichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 512;

4-{2-Oxo-5-[4-(2-naphthylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 458;

25 4-{2-Oxo-5-(4-methylsulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 382;

4-{2-Oxo-5-[4-(2-methylsulfonylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 522;

30

4-{2-Oxo-5-[4-(2-aminobenzylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 473;

35 4-{2-Oxo-5-[4-((4-methoxycarbonyl-3-methoxy-thiophen-2-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 538;

4-{2-Oxo-5-[4-(3-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 512;

5 4-{2-Oxo-5-[4-(4-trifluoromethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 528;

4-{2-Oxo-5-[4-(((1S)-campher-10-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 518;

10

4-{2-Oxo-5-[4-(((1R)-campher-10-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 518;

15 4-{2-Oxo-5-[4-((2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 570;

4-{2-Oxo-5-[4-(4-isopropylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 486;

20

4-{2-Oxo-5-[4-(4-tert.-butylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat;

4-{2-Oxo-5-[4-(4-butylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 500;

25

4-{2-Oxo-5-[4-(3,5-diamino-4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 504;

30 4-{2-Oxo-5-(4-ethylsulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 396;

4-{2-Oxo-5-[4-(4-nitrophenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 459;

35

4-{2-Oxo-5-[4-(2-trifluoromethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 528;

- 4-{2-Oxo-5-[4-(2,4-diaminophenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 474;
- 5 4-{2-Oxo-5-(4-isopropylsulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 410;
- 4-{2-Oxo-5-[4-(4-ethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 472;
- 10
- 4-{2-Oxo-5-[4-(4-brom-2-trifluormethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 606/608;
- 4-{2-Oxo-5-[4-(2,3,4-trifluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 498;
- 15
- 4-{2-Oxo-5-[4-(3,4-difluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 480;
- 4-{2-Oxo-5-[4-(2,2,2-trifluorethylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 450;
- 20
- 4-{2-Oxo-5-[4-(3-amino-4-methylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 473;
- 25
- 4-{2-Oxo-5-[4-(2-amino-6-chlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 585;
- 4-{2-Oxo-5-[4-(2,5-dimethoxyphenylacetyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 482;
- 30
- 4-{2-Oxo-5-[4-(3,4-dichlorbenzoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 476;
- 4-{2-Oxo-5-[4-(3-fluorbenzoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 426;
- 35

4-{2-Oxo-5-[4-(4-trifluormethoxybenzoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 492;

5 4-{2-Oxo-5-[4-(3-pyridylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 409;

4-{2-Oxo-5-[4-(2-benzothienylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 463;

10

4-{2-Oxo-5-[4-(4-chlorphenylacetyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 456;

15

4-{2-Oxo-5-[4-(1-naphthylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 458;

4-{2-Oxo-5-[4-((1,3-benzodioxol-5-yl)-carbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 452;

20

4-{2-Oxo-5-[4-(3-aminobenzoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 423;

4-{2-Oxo-5-[4-(4-biphenylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 484;

25

4-{2-Oxo-5-[4-(cyclopentylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 400;

30

4-{2-Oxo-5-[4-[5-chlor-1-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-sulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 558;

4-{2-Oxo-5-[4-(4-chlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 478;

35

4-{2-Oxo-5-[4-[5,7,7-trimethyl-2-(1,3,3-trimethylbutyl)-octylsulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 620;

4-{2-Oxo-5-[4-[2-butoxy-5-(1,1-dimethylpropyl)-phenylsulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 586;

5 4-{2-Oxo-5-[4-[2-butoxy-5-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenylsulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 628;

4-{2-Oxo-5-[4-(2-amino-4-trifluormethyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat;

10

4-{2-Oxo-5-[4-(4-brom-2-ethyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 550/552;

4-{2-Oxo-5-[4-(4-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 512;

15

4-{2-Oxo-5-[4-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 528;

20 4-{2-Oxo-5-[4-(isobutyloxycarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 404.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-piperazin-1-ylmethyl-oxazolidin-2-on mit 6-Chlor-2-naphthylsulfonylchlorid und anschließender Hydrierung die Verbindung

25

3-{2-Oxo-5-[4-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, F. 118°.

30 Analog erhält man durch Umsetzung von 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-piperazin-1-ylmethyl-oxazolidin-2-on mit 6-Methoxy-2-naphthylsulfonylchlorid und anschließender Hydrierung die Verbindung

35

4-{2-Oxo-5-[4-(6-methoxy-2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-piperazin-1-ylmethyl-oxazolidin-2-on mit 2-Fluorbenzylchlorid und anschließender Hydrierung die Verbindung

- 5 4-{2-Oxo-5-[4-(2-fluorbenzyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin.

Beispiel 3

- 10 Eine Lösung von 100 mg 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,4,6-trichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on in 8 ml Methanol wird mit 3 ml 1N Natronlauge versetzt und 48 Stunden bei 60° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(2,6-dichlor-4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol, FAB 556/558.
- 15

Analog erhält man

- 20 aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,4-difluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on
 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(3-fluor-4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;
- 25 aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(1-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on
 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(1-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;
- 30 aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on
 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(4-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;
- 35 aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-biphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(4-biphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;

5 aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(3-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;

10 aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-trifluormethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(4-trifluormethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;

15 aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-isopropylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(4-isopropylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;

20 aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-butylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(4-butylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;

25 aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;

30 aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-tolylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(4-tolylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;

35 aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-propylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(4-propyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;

5 aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;

10 aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-phenylvinylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(2-phenylvinylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;

15 aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-[2-(naphth-1-yl)-ethylsulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-[2-(naphth-1-yl)-ethylsulfonyl]-piperazin-1-yl]-propan-2-ol.

20 Analog erhält man aus 4-{2-Oxo-5-[4-(6-methoxy-2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin die Verbindung

4-{2-Hydroxy-3-[4-(6-methoxy-naphthalin-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-propylamino}-benzamidin, Diacetat, FAB 498 und

25 aus 4-{2-Oxo-5-[4-(2-fluorbenzyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin die Verbindung

4-{2-Hydroxy-3-[4-(2-fluorbenzyl)-piperazin-1-yl]-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 386.

30

Beispiel 4

35 Eine Lösung von 60 mg 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(2,6-dichlor-4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol in 5 ml Methanol wird mit 50 mg Raney-Nickel und einem Tropfen Essigsäure versetzt und 8 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Der

Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält 4-{3-[4-(2,6-Dichlor-4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propyl-amino}-benzamidin, Acetat, FAB 516/518.

5 Analog erhält man durch Hydrierung aus den unter Beispiel 3 aufgeführten Propan-2-ol-derivaten die nachstehenden Verbindungen

4-{3-[4-(3-fluor-4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 466;

10

4-{3-[4-(1-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 468;

15

4-{3-[4-(4-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 486;

4-{3-[4-(4-biphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 494;

20

4-{3-[4-(3-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 486;

4-{3-[4-(4-trifluormethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 502;

25

4-{3-[4-(4-isopropylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propyl-amino}-benzamidin, Acetat, FAB 460;

4-{3-[4-(4-butylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propyl-amino}-benzamidin, Acetat, FAB 474;

30

4-{3-[4-(4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propyl-amino}-benzamidin, Acetat, FAB 448;

35

4-{3-[4-(4-tolylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 432;

4-{3-[4-(4-propylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propyl-
amino}-benzamidin, Acetat, FAB 460;

5 4-{3-[4-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propyl-
amino}-benzamidin, Acetat, FAB 502;

4-{3-[4-(2-phenylvinylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propyl-
amino}-benzamidin, Acetat, FAB 446;

10

4-{3-[4-[2-(naphth-1-yl)-ethylsulfonyl]-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-
propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 496.

Beispiel 5

15

Eine Lösung von 10,0 g {3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-
oxo-oxazolidin-5-yl}-methansulfonsäuremethylester, 8,73 g 4-BOC-amino-
piperidin und 8,5 g Natriumhydrogencarbonat in 200 ml Acetonitril wird 40
Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 5-(4-
20 BOC-amino-piperidin-1-ylmethyl)-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-
phenyl]-oxazolidin-2-on.

20

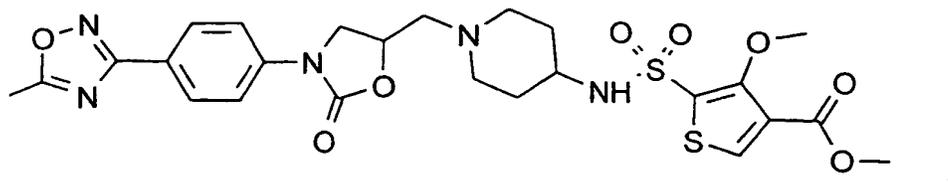
Die Abspaltung der BOC-Gruppe erfolgt mit TFA in Dichlormethan und
man erhält 5-(4-Amino-piperidin-1-ylmethyl)-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-
25 oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxazolidin-2-on ("B").

25

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von "B"

30 mit (3-Methoxy-4-methoxycarbonyl-thiophen-2-yl)-sulfonylchlorid
(3-Methoxy-4-methoxycarbonyl-thiophen-2-yl)-sulfonsäure-N-(1-{3-
[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-
piperidin-4-yl)-amid

35



5

mit Benzolsulfonylchlorid

N-(1-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-benzolsulfonamid;

10

mit 3,4-Dimethoxybenzolsulfonylchlorid

3,4-Dimethoxy-N-(1-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-benzolsulfonamid;

15

mit Butylsulfonylchlorid

N-(1-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-butylsulfonamid;

20

mit 2,4,6-Trimethyl-benzolsulfonylchlorid

2,4,6-Trimethyl-N-(1-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-benzolsulfonamid;

25

mit Phenylvinylsulfonylchlorid

Phenylvinyl-N-(1-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-sulfonamid;

30

mit 2-Methylsulfonyl-benzolsulfonylchlorid

2-Methylsulfonyl-N-(1-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-benzolsulfonamid;

35

mit 5-Dimethylamino-1-naphthylsulfonylchlorid

5-Dimethylamino-N-(1-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-1-naphthylsulfonamid;

mit 1-Naphthylsulfonylchlorid

N-(1-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-1-naphthylsulfonamid.

5

Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man daraus die nachstehenden Verbindungen

10

4-{5-[4-((3-Methoxy-4-methoxycarbonyl-thiophen-2-yl)-sulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 552;

15

4-{5-[4-(Benzolsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 458;

4-{5-[4-(3,4-Dimethoxy-benzolsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 518;

20

4-{5-[4-(Butylsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 438;

4-{5-[4-(2,4,6-Trimethyl-benzolsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 500;

25

4-{5-[4-(Phenylethylsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 486;

30

4-{5-[4-(2-Methylsulfonyl-benzolsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 536;

35

4-{5-[4-(4-Biphenylsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 533;

4-{5-[4-(5-Dimethylamino-1-naphthylsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 551;

4-{5-[4-(1-Naphthylsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 458.

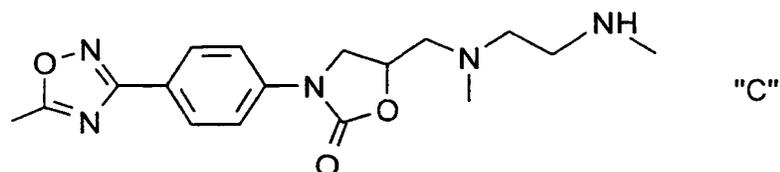
Beispiel 6

5

Eine Lösung von 10,0 g {3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl}-methansulfonsäuremethylester, 7,4 g N,N'-Dimethylethylendiamin und 8,5 g Natriumhydrogencarbonat in 400 ml Acetonitril wird 40 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 5-[[Methyl-(2-methylamino-ethyl)-amino]-methyl]-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxazolidin-2-on ("C").

10

15



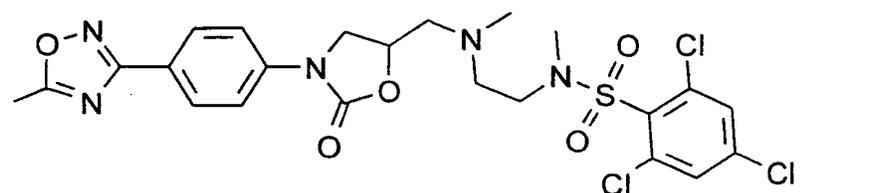
Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von "C"

20

mit 2,4,6-Trichlorphenylsulfonylchlorid

2,4,6-Trichlor-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid

25



30

mit 2-Trifluormethoxyphenylsulfonylchlorid

2-Trifluormethoxy-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

35

mit 2,4,6-Trichlorphenylsulfonylchlorid

2,4,6-Trichlor-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

5 mit 4-Trifluormethylphenylsulfonylchlorid

4-Trifluormethyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

10 mit 4-Isopropylphenylsulfonylchlorid

4-Isopropyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

mit 4-Propylphenylsulfonylchlorid

15 4-Propyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

mit 4-Acetamidophenylsulfonylchlorid

20 4-Acetamido-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

mit 2-Naphthylsulfonylchlorid

25 N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-2-naphthylsulfonamid;

mit 3-Trifluormethylphenylsulfonylchlorid

30 3-Trifluormethyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

mit 4-Chlor-3-nitrophenylsulfonylchlorid

35 4-Chlor-3-nitro-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

mit Phenylvinylsulfonylchlorid

N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-phenylvinylsulfonamid;

mit Benzylsulfonylchlorid

5 4-Trifluormethyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzylsulfonamid;

mit Tolylsulfonylchlorid

10 4-Methyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

mit 4-Methoxyphenylsulfonylchlorid

15 4-Methoxy-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

mit 1-Naphthylsulfonylchlorid

20 N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-1-naphthylsulfonamid;

mit 4-Biphenylsulfonylchlorid

N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-4-biphenylsulfonamid;

25 mit 3,4-Difluorphenylsulfonylchlorid

3,4-Difluor-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

mit 4-Pentylphenylsulfonylchlorid

30 4-Pentyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

mit 4-Butylphenylsulfonylchlorid

35 4-Butyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

mit 4-Methylsulfonylphenylsulfonylchlorid

4-Methylsulfonyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

5

mit 6-Chlor-2-naphthylsulfonylchlorid

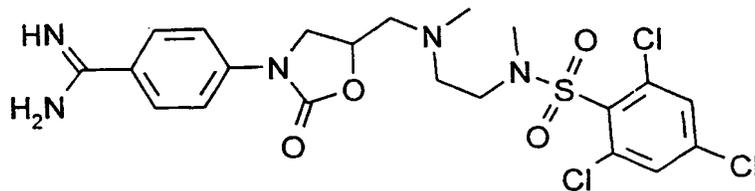
6-Chlor-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-2-naphthylsulfonamid.

10

Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man daraus die nachstehenden Verbindungen

4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(2,4,6-trichlor-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 548/550

15



20

4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(2-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 530;

25

4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-trifluormethyl-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 514;

30

4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-isopropyl-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 488;

4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-propyl-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 488;

35

4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-acetamido-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 503;

- 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(2-naphthylsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 496;
- 5 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(3-trifluormethyl-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 514;
- 10 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(3-amino-4-chlor-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 495;
- 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(phenylethylsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 474;
- 15 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(benzylsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 460;
- 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-tolylsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 460;
- 20 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-methoxy-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 476;
- 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(1-naphthylsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 496;
- 25 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-biphenylsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 522;
- 30 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(3,4-difluor-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 516;
- 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-pentyl-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 516;
- 35

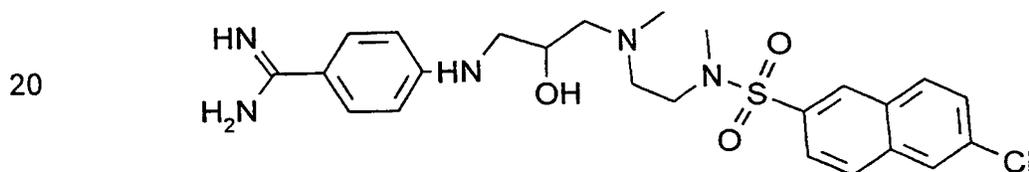
4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-butyl-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 502;

5 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-methylsulfonyl-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 502;

10 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 530.

15 Analog Beispiel 3 und 4 erhält man aus 6-Chlor-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-2-naphthylsulfonamid die Verbindung

15 4-[3-({2-[(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-methyl-amino]-ethyl}-methylamino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 504



25 und aus 7-Methoxy-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-2-naphthylsulfonamid die Verbindung

30 4-[3-({2-[(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-methyl-amino]-ethyl}-methylamino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 500.

30 Analog Beispiel 3 erhält man durch Spaltung des Oxazolidinonrings aus

35 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-biphenylsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin,

4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-isopropyl-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin,

5 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(1-naphthylsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin,

die nachstehenden Verbindungen

10 4-[3-({2-[(4-Biphenylsulfonyl)-methyl-amino]-ethyl}-methylamino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Diacetat, EI 460 (M^+ - NH_2);

4-[3-({2-[(4-Isopropylbenzolsulfonyl)-methyl-amino]-ethyl}-methylamino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Diacetat, EI 461;

15 4-[3-({2-[(1-Naphthylsulfonyl)-methyl-amino]-ethyl}-methylamino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Diacetat, EI 469.

Beispiel 7

20 Eine Lösung von 10,6 g {3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl}-methansulfonsäuremethylester und 3,17 g Natriumazid in 50 ml Acetonitril wird 40 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 5-Azidomethyl-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-

25 7,7 g Azidoverbindung wird in Ethylenglycoldimethylether suspendiert, dann 3,6 ml Trimethylphosphit zugegeben und 1,5 Stunden unter Rückfluß gerührt. Man gibt 4,9 ml halbkonzentrierte HCl zu und kocht weitere 3 Stunden.

30 Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 5-Aminomethyl-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxazolidin-2-on, Hydrochlorid.

Die Verbindung wird in Dichlormethan suspendiert, mit basischem Ionenaustauscher versetzt und 2 Stunden gerührt. Nach Entfernen des Ionenaustauschers und des Lösungsmittels erhält man 5-Aminomethyl-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxazolidin-2-on ("D").

35 Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von "D"

mit 3,4-Difluor-benzolsulfonylchlorid

3,4-Difluor-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

5

mit 4-Methoxy-benzolsulfonylchlorid

4-Methoxy-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

10

mit 4-Chlor-3-nitro-benzolsulfonylchlorid

4-Chlor-3-nitro-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

15

mit Butylsulfonylchlorid

N-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-butylsulfonamid;

20

mit 3-Trifluormethyl-benzolsulfonylchlorid

3-Trifluormethyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

25

mit 2-Naphthylsulfonylchlorid

N-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthylsulfonamid.

Analog Beispiel 2 erhält man durch Hydrierung der Sulfonamide die nachstehenden Verbindungen

30

4-{5-[(3,4-Difluor-benzolsulfonylamino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 411;

35

4-{5-[4-Methoxy-benzolsulfonylamino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 405;

4-{5-[(3-Amino-4-chlor-benzolsulfonylamino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 424;

4-{5-[(Butylsulfonylamino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin,
Acetat, FAB 355;

5 4-{5-[(3-Trifluormethylbenzolsulfonylamino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-
3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 443;

4-{5-[(2-Naphthylsulfonylamino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-
benzamidin, Acetat, FAB 425.

10

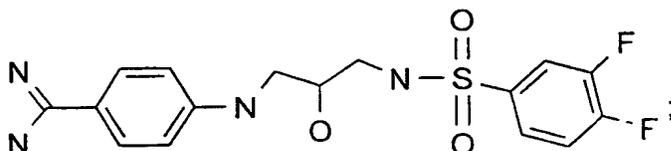
Beispiel 8

Analog Beispiel 3 und 4 erhält man

15 aus 3,4-Difluor-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-
oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid

4-[3-(3,4-Difluor-benzolsulfonylamino)-2-hydroxy-propylamino]-
benzamidin, Acetat, FAB 385

20



25 aus 4-Methoxy-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-
oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid

4-[3-(4-Methoxy-benzolsulfonylamino)-2-hydroxy-propylamino]-
benzamidin;

30 aus 4-Chlor-3-nitro-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-
oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid

4-[3-(3-Amino-4-chlor-benzolsulfonylamino)-2-hydroxy-propylamino]-
benzamidin;

35 aus N-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-
ylmethyl}-butylsulfonamid

4-[3-(Butylsulfonylamino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 329;

aus 3-Trifluormethyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid

5

4-[3-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonylamino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 417;

aus N-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-propylsulfonamid

10

4-[3-(Propylsulfonylamino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 391.

Beispiel 9

15

Eine Lösung von 30,0 g {3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl}-methansulfonsäuremethylester und 300 ml wässrige Methylaminlösung in 300 ml THF wird 18 Stunden unter Druck bei 80° erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 5-Methylaminomethyl-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxazolidin-2-on ("E").

20

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von "E"

mit Butylsulfonylchlorid

25

N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-butylsulfonamid;

mit 4-Isopropyl-benzolsulfonylchlorid

30

4-isopropyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

mit 3-Trifluormethyl-benzolsulfonylchlorid

35

3-Trifluormethyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

mit Phenylvinylsulfonylchlorid

N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-phenylvinylsulfonamid;

mit 2-Naphthylsulfonylchlorid

5 N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthylsulfonamid;

mit 4-Propyl-benzolsulfonylchlorid

10 4-Propyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

mit 4-Methoxy-benzolsulfonylchlorid

15 4-Methoxy-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

mit 2,4,6-Trimethyl-benzolsulfonylchlorid

2,4,6-Trimethyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

20 mit Benzoylchlorid

N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzamid;

mit 2-Naphthylcarbonsäurechlorid

25 N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthyl-carbonsäureamid;

mit Cyclohexylcarbonsäurechlorid

30 N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-cyclohexylcabonsäureamid;

mit 4-Biphenylylcarbonsäurechlorid

35 N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-4-biphenylyl-carbonsäureamid;

mit 4-Chlorbenzoylchlorid

4-Chlor-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzamid;

5 mit 4-(1,1-Dimethylpropyl)-benzolsulfonylchlorid
4-(1,1-Dimethylpropyl)-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

10 mit 3,4-Difluor-benzolsulfonylchlorid
3,4-Difluor-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

15 mit 4-tert.-Butyl-benzolsulfonylchlorid
4-tert.-Butyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

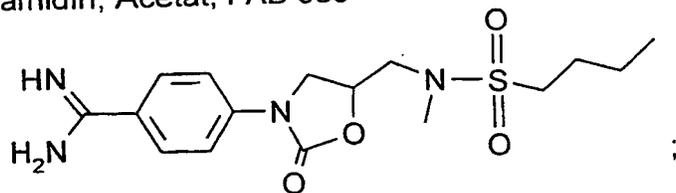
mit 4-Trifluormethyl-benzolsulfonylchlorid
4-Trifluormethyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

20 mit 4-Pentyl-benzolsulfonylchlorid
4-Pentyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

25 mit 1-Naphthylsulfonylchlorid
N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-1-naphthylsulfonamid.

Analog Beispiel 2 erhält man die nachstehenden Verbindungen

30 5-{5-(((Butylsulfonyl)-methyl-amino)-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 369



5-{5-[(4-Isopropyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 431;

5 5-{5-[(3-Trifluormethyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 457;

5-{5-[(Phenylethylsulfonyl)-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 417;

10 5-{5-[(2-Naphthylsulfonyl)-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

5-{5-[(4-Propyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

15 5-{5-[(4-Methoxy-benzolsulfonyl)-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

5-{5-[(2,4,6-Trimethyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

20 5-{5-[(Benzoyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

5-{5-[(2-Naphthylcarbonyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

25 5-{5-[(Cyclohexylcarbonyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

30 5-{5-[(4-Biphenylcarbonyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

5-{5-[(4-Chlorbenzoyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin.

35 Analog erhält man aus {3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl}-methansulfonsäuremethylester und Butylamin die Verbin-

5 dung 5-Butylaminomethyl-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-
oxazolidin-2-on ("E-1")

Man erhält durch Umsetzung von "E-1"

5

mit 6-Chlor-2-naphthylsulfonylchlorid

6-Chlor-N-Butyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-
oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthyl-sulfonamid;

10

mit 4-Biphenylsulfonylchlorid

N-Butyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-
oxazolidin-5-ylmethyl}-4-biphenyl-sulfonamid

mit 2-Naphthylsulfonylchlorid

15

N-Butyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-
oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthyl-sulfonamid.

Beispiel 10

20

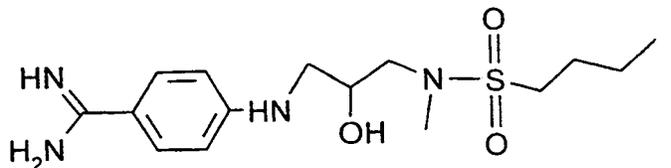
Analog Beispiel 3 und 4 erhält man

aus N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-
oxazolidin-5-ylmethyl}-butylsulfonamid

25

4-{3-[(Butan-1-sulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-
benzamidin

30



aus 4-Isopropyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-
2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid

35

4-{3-[(4-Isopropyl-benzoyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-
propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 405;

aus 3-Trifluormethyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid

4-{3-[(3-Trifluormethyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 431;

5

aus N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-phenylvinylsulfonamid

4-{3-[(Phenylethylsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin;

10

aus N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthylsulfonamid

4-{3-[(2-Naphthylsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 413;

15

aus 6-Chlor-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthylsulfonamid

4-{3-[(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 447;

20

aus 4-Propyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid

4-{3-[(4-propyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 405;

25

aus 4-Methoxy-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid

4-{3-[(4-Methoxy-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 393;

30

aus 2,4,6-Trimethyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid

4-{3-[(2,4,6-Trimethyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 405;

35

- aus 5-{5-[(Benzoyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin
4-{3-[(Benzoyl-methyl-amino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin;
- 5 aus 5-{5-[(2-Naphthylcarbonyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin
4-{3-[(2-Naphthylcarbonyl-methyl-amino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin;
- 10 aus 5-{5-[(Cyclohexylcarbonyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin
4-{3-[(Cyclohexylcarbonyl-methyl-amino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin;
- 15 aus 5-{5-[(4-Biphenylcarbonyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin
4-{3-[(4-Biphenylcarbonyl-methyl-amino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin;
- 20 aus 5-{5-[(4-Chlorbenzoyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin
4-{3-[(4-Chlorbenzoyl-methyl-amino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin;
- 25 aus 4-(1,1-Dimethylpropyl)-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid
4-{3-[(4-(1,1-Dimethylpropyl)-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 433;
- 30 aus 3,4-Difluor-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid
4-{3-[(3-Fluor-4-methoxy-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 411;
- 35 aus 4-tert.-Butyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid

4-{3-[(4-tert.-Butyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 419;

5 aus 4-Trifluormethyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid

4-{3-[(4-Trifluormethyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 431;

10 aus 4-Pentyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid

4-{3-[(4-Pentyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 433;

15 aus N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-1-naphthylsulfonamid

4-{3-[(1-Naphthylsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 413;

20 aus 6-Chlor-N-Butyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthyl-sulfonamid

4-{3-[(6-Chlor-2-naphthyl-sulfonyl)-butyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin;

25 aus N-Butyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-4-biphenyl-sulfonamid

4-{3-[(4-Biphenylsulfonyl)-butyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin;

30 aus N-Butyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthyl-sulfonamid

4-{3-[(2-Naphthylsulfonyl)-butyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin;

35 aus N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-(7-methoxy-2-naphthyl)-sulfonamid

4-{3-[(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 443;

aus N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-(6-methoxy-2-naphthyl)-sulfonamid

4-{3-[(6-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 443;

Beispiel 11

Eine Lösung von 10,9 g 3-(4-Cyanphenyl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on ("F"), 5,9 g 3-Cyanphenol, 26,2 g Triphenylphosphin und 13,1 g Diethylazodicarboxylat in 250 ml THF wird 4 Stunden unter Schutzgasatmosphäre gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 3-(4-Cyanphenyl)-5-[(3-cyanphenoxy)-methyl]-oxazolidin-2-on.

Eine Lösung von 8,5 g der Dicyanverbindung, 5,5 g Hydroxylammoniumchlorid und 11,2 g Natriumcarbonat in 130 ml DMF wird 3 Stunden bei 60° gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 3-(4-N-Hydroxyamidino-phenyl)-5-[(3-N-hydroxyamidino-phenoxy)-methyl]-oxazolidin-2-on.

Analog Beispiel 2 erhält man daraus durch Hydrierung die Verbindung 3-(4-Amidino-phenyl)-5-[(3-amidino-phenoxy)-methyl]-oxazolidin-2-on, Diacetat, F. 159-160°, FAB 354.

Analog erhält man durch Umsetzung von "F"

mit 4'-Hydroxy-biphenyl-4-carbonitril, Reaktion mit Hydroxylammoniumchlorid und Reduktion die Verbindung

3-(4-Amidino-phenyl)-5-[(4'-amidino-4-biphenyl-yl-oxy)-methyl]-oxazolidin-2-on, Diacetat, F. 214-224°;

mit 4-Cyanphenol, Reaktion mit Hydroxylammoniumchlorid und Reduktion die Verbindung

3-(4-Amidino-phenyl)-5-[(4-amidino-phenoxy)-methyl]-oxazolidin-2-on, Diacetat, F. 164° (Zersetzung);

mit 4-Cyan-N-(ethoxycarbonyl)-benzolsulfonamid die Verbindung
N-[3-(4-Cyanphenyl)-2-oxo-oxazolidon-5-ylmethyl]-N-ethoxycarbonyl-
4-cyan-benzolsulfonamid, Diacetat, FAB 489.

5

Beispiel 12

Eine Lösung von 400 mg {3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-
oxo-oxazolidin-5-yl}-methansulfonsäuremethylester, 240 mg Phenylpiper-
azin und 120 mg Natriumhydrogencarbonat in 10 ml Acetonitril wird 18
Stunden bei 80° erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 3-[4-(5-
Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-phenyl-piperazin-1-ylmethyl)-
oxazolidin-2-on.

15 Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man daraus

4-[2-Oxo-5-(4-phenyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-3-yl]-
benzamidin, Acetat, FAB 380.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A" mit 5-Brommethyl-
benzo[2,1,3]-thiadiazol die Verbindung

20 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(benzo[2,1,3]-
thiadiazol-5-ylmethyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on.

Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man daraus

25 4-[2-Oxo-5-[4-(benzo[2,1,3]-thiadiazol-5-ylmethyl)-piperazin-1-
ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 512.

Analog erhält man durch Umsetzung von {3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-
3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl}-methansulfonsäuremethylester

30

mit 2-Piperazin-1-yl-pyrimidin

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(pyrimidin-2-yl)-
piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on,

35 mit Benzylpiperazin

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-benzyl-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on,

mit (Benzo[2,1,3]-thiadiazol-5-yl)-piperazin

5 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(benzo[2,1,3]-thiadiazol-5-yl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on.

Analog Beispiel 3 und 4 erhält man durch Spaltung des Oxazolidinon- und des Oxadiazolrings

10

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

4-[2-Hydroxy-3-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 356;

15

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-benzyl-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

4-[2-Hydroxy-3-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 368;

20

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(benzo[2,1,3]-thiadiazol-5-yl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

4-[2-Hydroxy-3-(4-(benzo[2,1,3]-thiadiazol-5-yl)-piperazin-1-yl)-propylamino]-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 412.

25

aus 4-[3-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,5-dimethoxybenzyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

4-[2-Hydroxy-3-[4-(3,5-dimethoxybenzyl)-piperazin-1-yl]-propylamino]-benzamidin, FAB 428.

30

Analog erhält man durch Umsetzung von {3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl}-methansulfonsäuremethylester mit 4-Piperazin-1-yl-pyridin

35 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(pyridin-4-yl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on, das durch Hydrierung in

3-{2-Oxo-5-[4-(pyridin-4-yl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 381, F. 152-165 (Zers.), überführt wird.

Beispiel 13

5

Eine Lösung von 200 mg "A" und 66 mg Butylisocyanat in 10 ml Dichlormethan wird 4 Stunden gerührt. Man gibt 400 mg Aminomethylpolystyrol dazu und rührt weitere 12 Stunden. Man entfernt das Polystyrol und das Lösungsmittel und erhält nach üblicher Aufarbeitung 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-butylaminocarbonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on.

10

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

15

mit Cyclohexylisocyanat

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(cyclohexylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

20

mit 4-Methoxyphenylisocyanat

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-{4-[N-(4-methoxyphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-2-on;

25

mit 4-Trifluormethylphenylisocyanat

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-{4-[N-(4-trifluormethylphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-2-on;

30

mit 4-Chlorphenylisocyanat

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-{4-[N-(4-chlorphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-2-on;

35

mit 3-Ethoxycarbonylphenylisocyanat

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-{4-[N-(3-ethoxycarbonylphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-2-on;

mit 1-Naphthylisocyanat

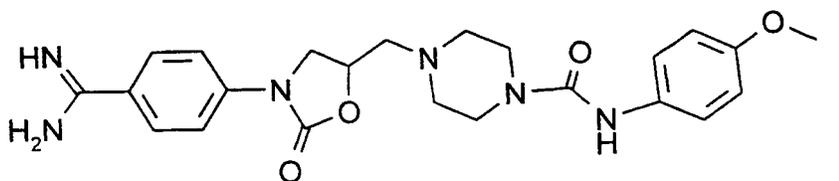
3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(naphth-1-yl-aminocarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on.

Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man

5

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-{4-[N-(4-methoxyphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-2-on
4-{2-Oxo-5-{4-[N-(4-methoxyphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 453

10



15

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-{4-[N-(4-trifluormethylphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-2-on
4-{2-Oxo-5-{4-[N-(4-trifluormethylphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 473;

20

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-{4-[N-(4-chlorphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-2-on
4-{2-Oxo-5-{4-[N-(4-chlorphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 457;

25

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-butylaminocarbonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on
4-{2-Oxo-5-(4-butylaminocarbonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 403;

30

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-{4-[N-(3-ethoxycarbonylphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-2-on

35

4-{2-Oxo-5-{4-[N-(3-ethoxycarbonylphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 495;

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(naphth-1-yl-aminocarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

4-{2-Oxo-5-[4-(naphth-1-yl-aminocarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 403.

5

Analog Beispiel 3 und 4 erhält man

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-butylaminocarbonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on

10

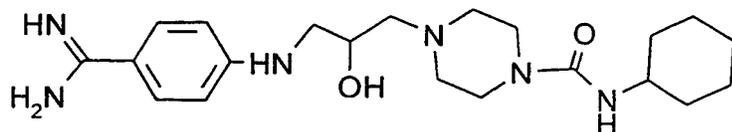
4-[3-(4-Butylaminocarbonyl-piperazin-1-yl)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 377;

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(cyclohexylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

15

4-[3-(4-Cyclohexylaminocarbonyl-piperazin-1-yl)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 403

20



Beispiel 14

25

Eine Lösung von 1 Äquivalent {3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl}-methansulfonsäuremethylester, 3 Äquivalenten Glycinbenzylester, Methansulfonat und 3 Äquivalenten Natriumhydrogencarbonat in Acetonitril wird 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält {{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino}-essigsäurebenzylester ("G").

30

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von "G" mit 6-Chlor-naphth-2-yl-sulfonylchlorid

{N-[6-Chlor-naphth-2-yl-sulfonyl],N-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino}-essigsäurebenzylester.

35

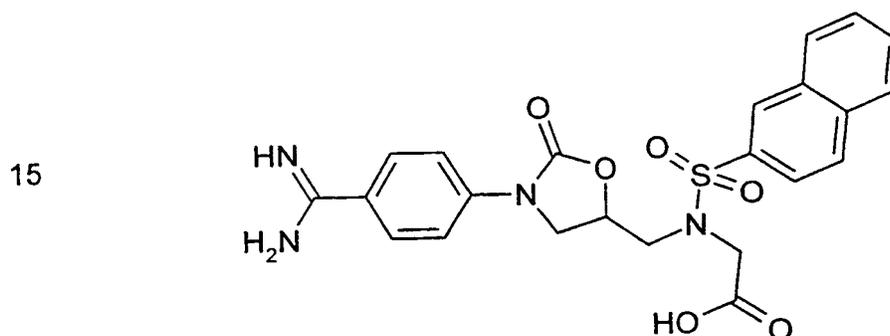
Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man daraus

{N-[6-Chlor-naphth-2-yl-sulfonyl],N-[3-(4-amidino-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-amino}-essigsäure, Acetat, FAB 517,
sowie

5 {N-[6-Chlor-naphth-2-yl-sulfonyl],N-[3-(4-amidino-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-amino}-essigsäurebenzylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von "G"
mit Naphth-2-ylsulfonylchlorid und anschließender Hydrierung

10 {N-[Naphth-2-yl-sulfonyl],N-[3-(4-amidino-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-amino}-essigsäure, Acetat, FAB 483



20 mit 4-Methoxy-benzolsulfonylchlorid und anschließender Hydrierung
{N-[4-Methoxy-benzolsulfonyl],N-[3-(4-amidino-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-amino}-essigsäure, Acetat, FAB 453;

mit Phenylvinylsulfonylchlorid und anschließender Hydrierung
25 {N-[Phenylvinylsulfonyl],N-[3-(4-amidino-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-amino}-essigsäurebenzylester, Acetat, FAB 549;

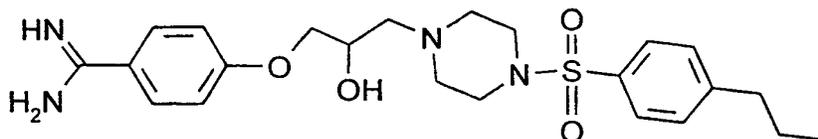
mit 4-Biphenylsulfonylchlorid und anschließender Hydrierung
30 {N-[4-Biphenylsulfonyl],N-[3-(4-amidino-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-amino}-essigsäure, Acetat, FAB 509;

mit 4-Propyl-benzolsulfonylchlorid und anschließender Hydrierung
35 {N-[4-Propyl-benzolsulfonyl],N-[3-(4-amidino-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-amino}-essigsäurebenzylester, Acetat, FAB 565.

Beispiel 15

Eine Lösung von 4-Oxiranylmethoxy-benzonitril und BOC-Piperazin in Methanol wird 4 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 4-[2-Hydroxy-3-(4-BOC-piperazin-1-yl)-propoxy]-benzonitril. Die anschließende Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid ergibt N-Hydroxy-4-[2-hydroxy-3-(4-BOC-piperazin-1-yl)-propoxy]-benzamidin. Durch anschließende Acylierung mit Acetanhydrid erhält man 2-Acetoxy-1-(4-BOC-piperazin-1-yl)-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-propan. Nach Abspaltung der BOC-Gruppe mit HCl in Dioxan ergibt die Umsetzung mit 4-Propylphenylsulfonylchlorid die Verbindung 2-Acetoxy-1-[4-(4-propylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-propan.

Durch Umsetzung analog Beispiel 3 und 4 erhält man die Verbindung 4-[2-Hydroxy-3-[4-(4-propylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propoxy]-benzamidin



20

Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

3-[2-Hydroxy-3-[4-(4-biphenylcarbonyl)-piperazin-1-yl]-propoxy]-benzamidin, Acetat, FAB 459;

25

3-[2-Hydroxy-3-[4-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propoxy]-benzamidin, Acetat, FAB 503;

30

3-[2-Hydroxy-3-[4-(2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propoxy]-benzamidin, Acetat, FAB 469;

3-[2-Hydroxy-3-[4-(4-propylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propoxy]-benzamidin, Acetat, FAB 461;

35

3-{2-Hydroxy-3-[4-(4-isopropylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propoxy}-benzamidin, Acetat, FAB 461;

5 3-{2-Hydroxy-3-[4-(4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propoxy}-benzamidin, Acetat, FAB 449;

3-{2-Hydroxy-3-[4-(4-butylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propoxy}-benzamidin, Acetat, FAB 399;

10 3-{2-Hydroxy-3-[4-benzoyl-piperazin-1-yl]-propoxy}-benzamidin, Acetat, FAB 383;

3-{2-Hydroxy-3-[4-(7-methoxy-2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propoxy}-benzamidin, Acetat, FAB 499;

15 3-{2-Hydroxy-3-[4-(3,5-dimethoxybenzyl)-piperazin-1-yl]-propoxy}-benzamidin, Acetat, FAB 429;

20 3-{2-Hydroxy-3-[4-(4-biphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propoxy}-benzamidin, Diacetat, FAB 495;

3-{2-Hydroxy-3-[4-(naphth-2-ylmethyl)-piperazin-1-yl]-propoxy}-benzamidin, Diacetat, FAB 419;

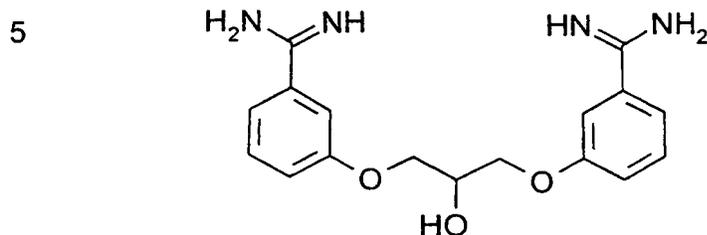
25 3-{2-Hydroxy-3-[4-(2-naphthylcarbonyl)-piperazin-1-yl]-propoxy}-benzamidin, Diacetat, FAB 433;

30 3-{2-Hydroxy-3-[4-(biphenyl-4-ylmethyl)-piperazin-1-yl]-propoxy}-benzamidin, Diacetat, FAB 445;

Beispiel 16

35 10,0 g 3-Oxiranylmethoxy-benzonitril ("H") und 7,1 g 3-Cyanphenol werden zusammen mit 173 mg Cäsiumfluorid bei 130° geschmolzen. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 11,8 g 1,3-Bis-(3-Cyan-phenoxy)-2-hydroxypropan. Die anschließende Umsetzung mit Hydroxylammoniumchlorid er-

gibt 1,3-Bis-[3-(N-hydroxyamidino)-phenoxy]-2-hydroxypropan. Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man 1,3-Bis-(3-amidino-phenoxy)-2-hydroxypropan, Diacetat, FAB 329



Analog erhält man die Verbindungen

1,3-Bis-(4-amidino-phenoxy)-2-hydroxypropan, Diacetat, FAB 329
 und
 1-(3-amidino-phenoxy)-3-(4-amidino-phenoxy)-2-hydroxypropan,
 Diacetat, FAB 329.

Analog erhält man durch Umsetzung von "H" mit den nachstehenden Phenolen

4-Chlorphenol,
 4-Methylphenol,
 Phenol,
 4-Methoxyphenol,
 4-Cyclohexylphenol

und anschließender Reaktion mit Hydroxylammoniumchlorid sowie Hydrierung

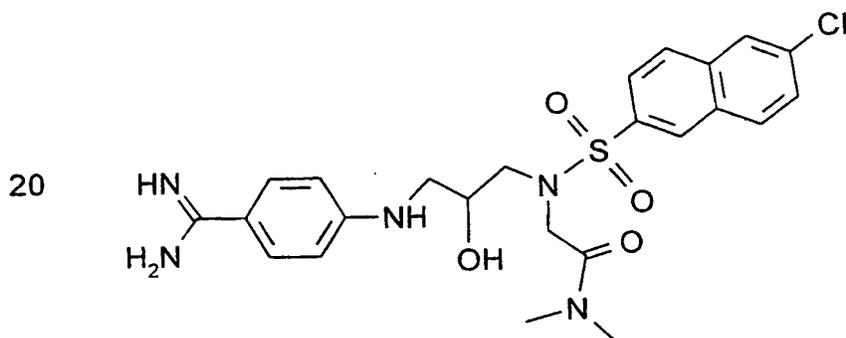
30 die nachstehenden Verbindungen

1-(3-Amidinophenoxy)-2-hydroxy-3-(4-chlorphenoxy)-propan,
 1-(3-Amidinophenoxy)-2-hydroxy-3-(4-methylphenoxy)-propan,
 1-(3-Amidinophenoxy)-2-hydroxy-3-phenoxy-propan,
 1-(3-Amidinophenoxy)-2-hydroxy-3-(4-methoxyphenoxy)-propan,
 1-(3-Amidinophenoxy)-2-hydroxy-3-(4-cyclohexylphenoxy)-propan.

Beispiel 17

5 Eine Lösung von 1 Äquivalent N-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-(6-chlor-2-naphthyl)-sulfonamid ("I")
 [erhältlich durch Umsetzung von 5-Aminomethyl-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxazolidin-2-on mit 6-Chlor-2-naphthylsulfonyl-
 chlorid], je 1,1 Äquivalent N,N'-Dimethyl-chloracetamid und Cäsiumcarbo-
 nat in DMF wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man arbeitet wie
 10 üblich auf und erhält 2-((6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-N,N'-dimethyl-
 acetamid.

Analog Beispiel 3 und 4 erhält man daraus die Verbindung 2-[[3-(4-
 15 Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-
 amino]-N,N'-dimethyl-acetamid



25 Analog erhält man durch Umsetzung von "I" mit

N,N'-Diethyl-chloracetamid,
 N,N'-Dipropyl-chloracetamid,
 N-Phenyl-chloracetamid,
 30 N,N'-Diphenyl-chloracetamid und
 Chloressigsäureethylester

und anschließender Spaltung des Oxazolidinon- und des Oxadiazolrings
 analog Beispiel 3 und 4 die Verbindungen

35

2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-amino]-N,N'-diethyl-acetamid,

5 2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-amino]-N,N'-dipropyl-acetamid,

2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-amino]-N-phenyl-acetamid,

10 2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-amino]-N,N'-diphenyl-acetamid und

15 2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-amino]-essigsäure, Acetat, FAB 491.

Analog erhält man durch Umsetzung von N-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-(4-isopropylphenyl)-sulfonamid mit

20 N,N'-Dimethyl-chloracetamid,

N,N'-Diethyl-chloracetamid,

N,N'-Dipropyl-chloracetamid,

N-Phenyl-chloracetamid,

N,N'-Diphenyl-chloracetamid,

25 Benzylbromid,

Iodbutan,

4-Chlormethyl-2-methylthiazol,

4-Methoxybenzylbromid,

Chloressigsäureethylester,

30 4-Chlorbuttersäureethylester,

3-Chlormethylbenzoesäureethylester,

4-Chlormethylbenzoesäureethylester,

3,5-Dimethoxybenzylbromid,

4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-benzylbromid,

35 3-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-benzylbromid und

2-Fluorbenzylbromid

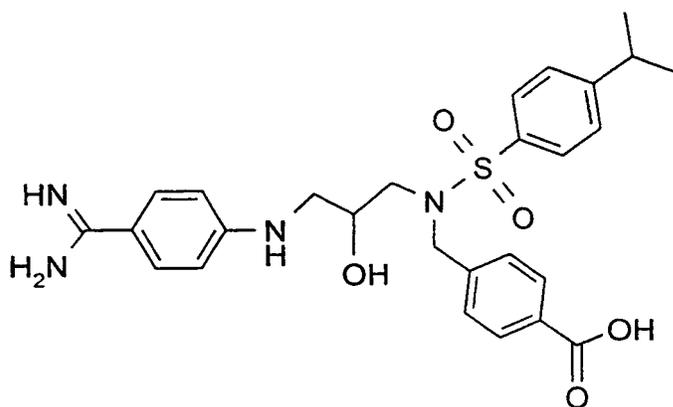
und anschließender Spaltung des Oxazolidinon- und des Oxadiazolrings analog Beispiel 3 und 4 die Verbindungen

- 5 2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(4-isopropylsulfonyl)-amino]-N,N'-dimethyl-acetamid,
- 2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(4-isopropylsulfonyl)-amino]-N,N'-diethyl-acetamid,
- 10 2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(4-isopropylsulfonyl)-amino]-N,N'-dipropyl-acetamid,
- 2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(4-isopropylsulfonyl)-amino]-N-phenyl-acetamid,
- 15 2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(4-isopropylsulfonyl)-amino]-N,N'-diphenyl-acetamid,
- 4-[(2-Hydroxy)-3-[(4-isopropyl-benzolsulfonyl)-benzyl-amino]-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 481,
- 20 4-[(2-Hydroxy)-3-[(4-isopropyl-benzolsulfonyl)-butyl-amino]-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 447,
- 4-[(2-Hydroxy)-3-[(4-isopropyl-benzolsulfonyl)-(2-methylthiazol-4-ylmethyl)-amino]-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 502,
- 25 4-[(2-Hydroxy)-3-[(4-isopropyl-benzolsulfonyl)-(4-methoxybenzyl)-amino]-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 511,
- 30 2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(4-isopropylbenzolsulfonyl)-amino]-essigsäure, Acetat, FAB 449,
- 4-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(4-isopropylbenzolsulfonyl)-amino]-buttersäure, Diacetat, FAB 477,
- 35

3-[[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(4-isopropylbenzolsulfonyl)-amino]-methyl]-benzoesäure, Diacetat, FAB 525,

5 4-[[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(4-isopropylbenzolsulfonyl)-amino]-methyl]-benzoesäure, Diacetat, FAB 525

10



15

4-[(2-Hydroxy)-3-[(4-isopropyl-benzolsulfonyl)-(3,5-dimethoxybenzyl)-amino]-propylamino]-benzamidin, Diacetat, FAB 541,

20

4-[(2-Hydroxy)-3-[(4-isopropyl-benzolsulfonyl)-(4-amidinobenzyl)-amino]-propylamino]-benzamidin, Triacetat, FAB 523,

25

4-[(2-Hydroxy)-3-[(4-isopropyl-benzolsulfonyl)-(3-amidinobenzyl)-amino]-propylamino]-benzamidin, Triacetat, FAB 523 und

4-[(2-Hydroxy)-3-[(4-isopropyl-benzolsulfonyl)-(2-fluorbenzyl)-amino]-propylamino]-benzamidin, Diacetat, FAB 499.

30

Analog erhält man durch Umsetzung von "I" mit

Iodethan,

Benzylbromid,

4-Methoxybenzylbromid,

35

2-Brommethyl-naphthalin,

4-Chlormethyl-2-methylthiazol und

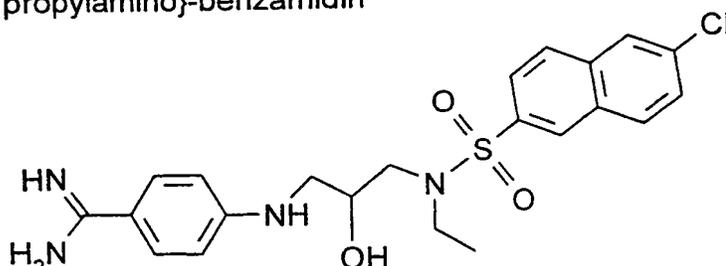
4-Methoxybenzylchlorid

und anschließender Spaltung des Oxazolidinon- und des Oxadiazolrings analog Beispiel 3 und 4 die Verbindungen

5

4-{3-[(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-ethyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin

10



15

4-{3-[(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-benzyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin,

4-{3-[(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-(4-methoxybenzyl)-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin,

20

4-{3-[(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-(naphth-2-ylmethyl)-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin,

4-{3-[(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-(2-methylthiazol-4-ylmethyl)-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Diacetat, FAB 544 und

4-{3-[(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-(4-methoxybenzyl)-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Diacetat, FAB 553.

25

Analog erhält man durch Umsetzung von N-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl)-(4-methoxyphenyl)-sulfonamid mit Iodbutan und anschließender Spaltung des Oxazolidinon- und des Oxadiazolrings analog Beispiel 3 und 4 die Verbindung

30

4-{3-[(4-Methoxyphenylsulfonyl)-butyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 435.

35

Analog erhält man durch Umsetzung von N-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl)-(2-naphthyl)-sulfonamid mit

Iodbutan und
Iodethan

5 und anschließender Spaltung des Oxazolidinon- und des Oxadiazolrings
analog Beispiel 3 und 4 die Verbindungen

4-{3-[(2-Naphthylsulfonyl)-butyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-
10 benzamidin, Acetat, FAB 455 und

4-{3-[(2-Naphthylsulfonyl)-ethyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-
benzamidin, Acetat, FAB 427.

Beispiel 18

15 Analog zu Beispiel 11 erhält man aus den entsprechenden Cyanderivaten
durch Umsetzung mit Hydroxylammoniumchlorid nachstehende Verbindungen

20 3-(3-N-Hydroxyamidino-phenyl)-5-[(4-N-hydroxyamidino-phenoxy)-
methyl]-oxazolidin-2-on, F. 201-205°,

3-(3-N-Hydroxyamidino-phenyl)-5-[(3-N-hydroxyamidino-phenoxy)-
25 methyl]-oxazolidin-2-on,

3-(4-N-Hydroxyamidino-phenyl)-5-[(3-N-hydroxyamidino-benzyloxy)-
methyl]-oxazolidin-2-on,

30 3-(3-N-Hydroxyamidino-phenyl)-5-[(3-N-hydroxyamidino-benzyloxy)-
methyl]-oxazolidin-2-on.

Analog Beispiel 2 erhält man daraus durch Hydrierung die Verbindungen

35 3-(3-Amidino-phenyl)-5-[(4-amidino-phenoxy)-methyl]-oxazolidin-2-
on, Diacetat, F. 150-166° (Zersetzung), FAB 354;

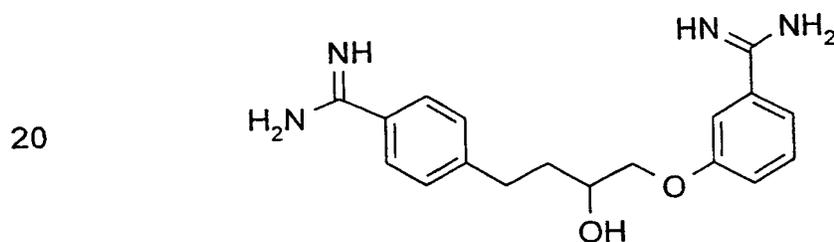
3-(3-Amidino-phenyl)-5-[(3-amidino-phenoxy)-methyl]-oxazolidin-2-on, Diacetat, F. 312-318°;

5 3-(4-Amidino-phenyl)-5-[(3-amidino-benzyloxy)-methyl]-oxazolidin-2-on, Triacetat, F. 189-205° (Zers.), FAB 368;

3-(3-Amidino-phenyl)-5-[(3-amidino-benzyloxy)-methyl]-oxazolidin-2-on, Triacetat, F. 204-222° (Zers.), FAB 368.

10 Beispiel 19

Analog Beispiel 16 erhält man durch Umsetzung von 4-Oxiranylethylbenzonitril und 3-Cyanphenol, anschließender Umsetzung mit Hydroxylammoniumchlorid und Hydrierung die Verbindung 4-[3-Hydroxy-4-(3-amidino-phenoxy)-butyl]-benzamidin, Diacetat, FAB 327



25 Beispiel 20

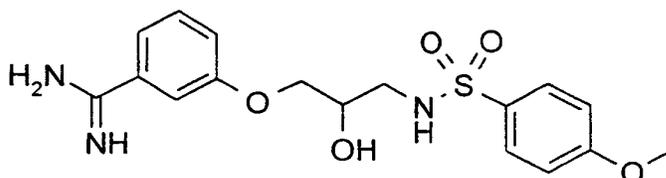
Unter Stickstoff wird 10,0 g 3-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenol in 50 ml DMF gegeben und anschließend bei 0° 2,6 g Natriumhydrid zugegeben. Man fügt 5,1 ml Epibromhydrin hinzu und rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur nach. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 5-Methyl-3-(3-oxiranylmethoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol.

30 8,0 g der Oxiranylverbindung wird in 400 ml Methanol gelöst und 6 Stunden NH₃-Gas eingeleitet. Man rührt 16 Stunden nach und erhält nach Entfernen des Lösungsmittels 1-Amino-3-[3-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-propan-2-ol ("AB").

35

500 mg "AB" und 434 mg 4-Methoxyphenylsulfonylchlorid werden zusammen mit 2,0 g polymerem DMAP (1,6 mmol Dimethylaminopyridin /g Harz) in 5 ml Pyridin 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Harz wird abfiltriert und das Filtrat wie üblich aufgearbeitet und man erhält N-{2-Hydroxy-3-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-propyl}-4-methoxybenzolsulfonamid.

Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man daraus die Verbindung
3-[2-Hydroxy-3-(4-methoxy-benzolsulfonylamino)-propoxy]-benzamidin, Acetat, FAB 380



Analog erhält man durch Umsetzung von "AB" mit

4-Isopropylphenylsulfonylchlorid,
2-Naphthylsulfonylchlorid,
6-Chlor-2-naphthylsulfonylchlorid,
7-Methoxy-2-naphthylsulfonylchlorid

und anschließender Hydrierung

die nachstehenden Verbindungen

3-[2-Hydroxy-3-(4-isopropyl-benzolsulfonylamino)-propoxy]-benzamidin, Acetat, FAB 392;

3-[2-Hydroxy-3-(2-naphthylsulfonylamino)-propoxy]-benzamidin, Acetat, FAB 400;

3-[2-Hydroxy-3-(6-chlor-2-naphthylsulfonylamino)-propoxy]-benzamidin, Acetat, FAB 434;

3-[2-Hydroxy-3-(7-methoxy-2-naphthylsulfonylamino)-propoxy]-benzamidin, Acetat, FAB 430.

Analog erhält durch Umsetzung von 1-Amino-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-propan-2-ol

5 mit 4-Methoxyphenylsulfonylchlorid,
4-Isopropylphenylsulfonylchlorid,
2-Naphthylsulfonylchlorid,
6-Chlor-2-naphthylsulfonylchlorid,
7-Methoxy-2-naphthylsulfonylchlorid

10

und anschließender Hydrierung

die nachstehenden Verbindungen

15 4-[2-Hydroxy-3-(4-methoxy-benzolsulfonylamino)-propoxy]-
benzamidin, Acetat, FAB 380;
4-[2-Hydroxy-3-(4-isopropyl-benzolsulfonylamino)-propoxy]-
benzamidin, Acetat, FAB 392;
4-[2-Hydroxy-3-(2-naphthylsulfonylamino)-propoxy]-benzamidin,
20 Acetat, FAB 400;
4-[2-Hydroxy-3-(6-chlor-2-naphthylsulfonylamino)-propoxy]-
benzamidin, Acetat, FAB 434;
4-[2-Hydroxy-3-(7-methoxy-2-naphthylsulfonylamino)-propoxy]-
benzamidin, Acetat, FAB 430.

25

Beispiel 21

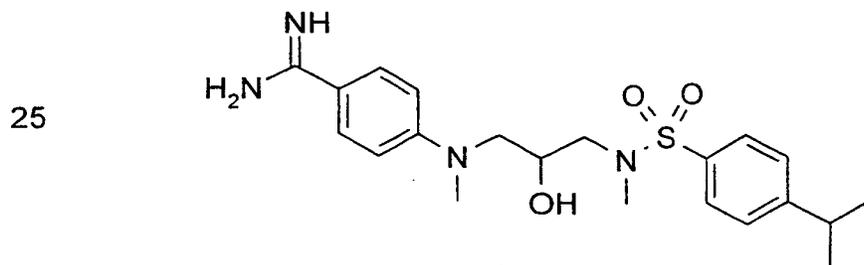
Man gibt 10,7 ml Natriummethylat (30 %ig in Methanol) zu 30 ml Methanol,
fügt 4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-anilin unter Stickstoff dazu und
30 rührt 10 Minuten bei 45° nach. Das Gemisch anschließend in eine Sus-
pension aus 480 mg Paraformaldehyd und 20 ml Methanol gegeben und 2
Stunden bei 60° nachgerührt. Danach versetzt man mit 440 mg Natrium-
borhydrid und rührt 1 Stunde bei 60° nach. Das Gemisch wird anschlie-
ßend noch zweimal mit je 1,44 g Paraformaldehyd, 3,1 g Natriummethylat
35 und 220 mg Natriumborhydrid versetzt.

Nach Stunden wird mit 1N NaOH hydrolysiert und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält als Rohprodukt 1,93 g N-Methyl-4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-anilin.

5 Eine Lösung von 1,35 g g 4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-N-methyl-anilin und 1,0 ml Epichlorhydrin in 5 ml Ethanol und 3,5 ml Wasser wird 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 0,4 g N-Methyl-N-oxiranylmethyl-4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-anilin. Eine Lösung von 0,39 g N-Methyl-N-oxiranylmethyl-4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-anilin und 30 ml Methylamin (33 %ig in Ethanol) in 10 ml Ethanol wird 15 Stunden bei 65° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 0,44 g 1-Methylamino-3-{methyl-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-amino}-propan-2-ol ("BC").

10 100 mg "BC" und 87 mg 4-Isopropylphenylsulfonylchlorid werden zusammen mit 300 mg polymerem DMAP (1,6 mmol Dimethylaminopyridin /g Harz) in 5 ml Dichlormethan 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Harz wird abfiltriert und das Filtrat wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 109 mg N-(2-Hydroxy-3-{methyl-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-amino}-propyl)-4-isopropyl-N-methyl-benzolsulfonamid.

20 Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man daraus die Verbindung
4-({2-Hydroxy-3-[(4-isopropyl-benzolsulfonyl)-N-methyl-amino]-propyl}-N-methyl-amino)-benzamidin, Acetat, FAB 419



30 Analog erhält man durch Umsetzung von "BC" mit 2-Naphthylsulfonylchlorid und anschließender Hydrierung die Verbindung

4-({2-Hydroxy-3-[(naphth-2-ylsulfonyl)-N-methyl-amino]-propyl}-N-methyl-amino)-benzamidin, Diacetat, FAB 427.

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

15

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

20

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

25

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

35

Beispiel F: Dragees

5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

10 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

15 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20

25

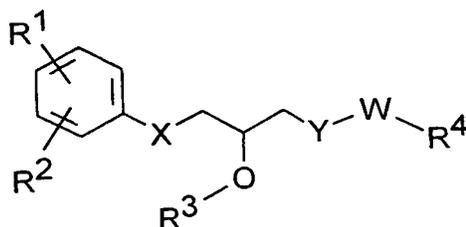
30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



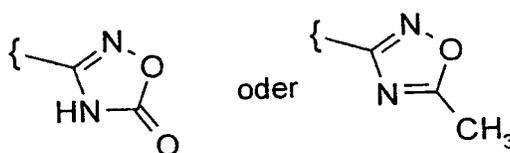
10

worin

R¹

-C(=NH)-NH₂, das auch einfach durch -COA,
 -CO-[C(R⁵)₂]_m-Ar, -COOA, -OH oder durch eine konven-
 tionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

15



20

R²

H, A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, Hal, NR⁵COA, NHCOAr,
 NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOR⁵, CON(R⁵)₂,
 CONHAr, COR⁵, COAr, S(O)_nA oder S(O)_nAr,

25

R³

R⁵ oder -[C(R⁵)₂]_m-COOR⁵,

R³ und X

zusammen auch -CO-N- unter Ausbildung eines 5-
 Rings, wobei R³ -C=O und X N bedeutet,

30

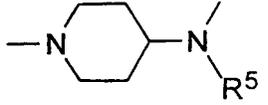
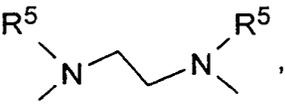
R⁴

A, Cycloalkyl, -[C(R⁵)₂]_mAr, -[C(R⁵)₂]_mHet oder
 -CR⁵=CR⁵-Ar,

35

R⁵

H, A oder Benzyl,

- 5 X O, NR⁵ oder CH₂,
- Y O, NR⁵, N[C(R⁵)₂]_m-Ar, N[C(R⁵)₂]_m-Het,
 N[C(R⁵)₂]_m-COOR⁵, ,
- 10 , ,
- N[C(R⁵)₂]_m-CON(R⁵)₂, N[C(R⁵)₂]_m-CONR⁵Ar oder
 N[C(R⁵)₂]_m-CONAr₂,
- 15 W eine Bindung, -SO₂-, -CO-, -COO- oder -CONR⁵-,
- A Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-
 Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR⁵=CR⁵-
 20 Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein
 können,
- Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R¹,
 25 A, Ar', OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, NHCOAr',
 NHSO₂A, NHSO₂Ar', COOR⁵, CON(R⁵)₂, CONHAr',
 COR⁵, COAr', S(O)_nA oder S(O)_nAr substituiertes
 Phenyl oder Naphthyl,
- 30 Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R¹,
 A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, COOR⁵,
 35 CON(R⁵)₂, COR⁵, oder S(O)_nA substituiertes Phenyl
 oder Naphthyl,

5
Het ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, Ar', OR⁵, COOR⁵, CN, N(R⁵)₂, NO₂, NHCOA, NHCOAr' und/oder Carbonylsauerstoff substituiertes gesättigtes oder ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,

10 Hal F, Cl, Br oder I,
m 0, 1, 2, 3 oder 4,
n 0, 1 oder 2 bedeutet,

15 sowie deren Salze.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1

- 20 a) 4-{3-[4-(2,6-Dichlor-4-methoxy-benzolsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin;
b) 4-{3-[(4-Isopropyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin
c) 4-{3-[4-(1-Naphthyl-benzolsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin;
25 d) 3-(4-Amidino-phenyl)-5-[(3-amidino-phenoxy)-methyl]-oxazolidin-2-on.

sowie deren Salze.

30 3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

- 35 a) sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, indem man

i) eine Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat durch Hydrogenolyse freisetzt,

5

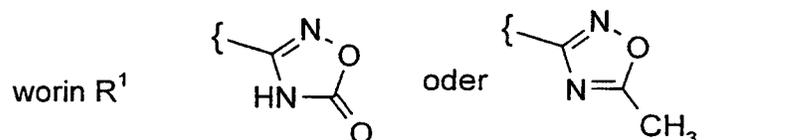
ii) eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel durch Wasserstoff ersetzt oder eine durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte Aminogruppe in Freiheit setzt,

10

oder

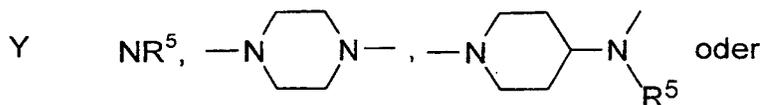
b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

15

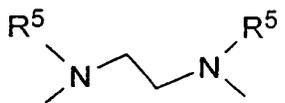


20

R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



25



W -SO₂- oder -CO- bedeuten,

30

und R² und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

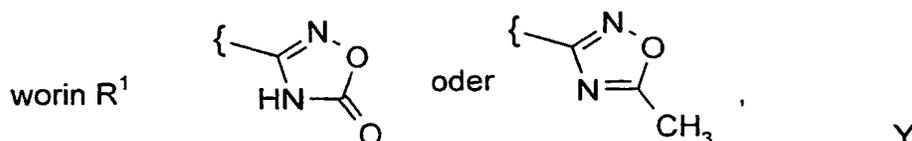
eine Verbindung der Formel II

35

oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

5



R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

10

Y O,

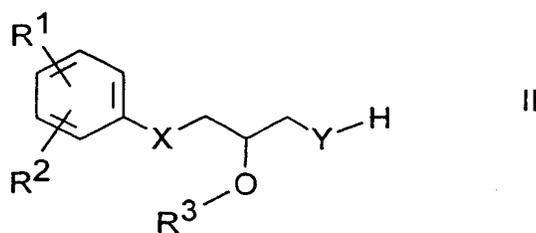
W eine Bindung bedeuten,

und R² und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

15

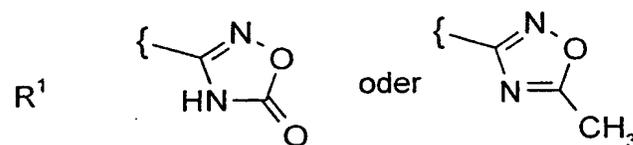
eine Verbindung der Formel II

20



worin

25



30

R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

Y O bedeuten,

und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

mit einer Verbindung der Formel IV

35

R⁴-W-OH

IV

worin

W eine Bindung bedeutet,

und R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

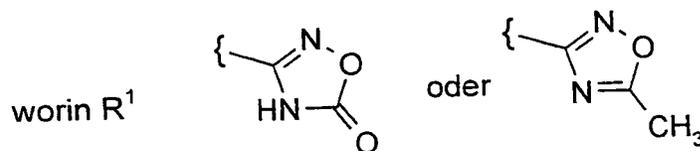
5

umsetzt,

oder

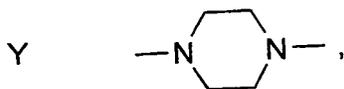
10

d) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,



15

R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



20

W eine Bindung,

R⁴ -[C(R⁵)₂]_mAr oder -[C(R⁵)₂]_mHet,

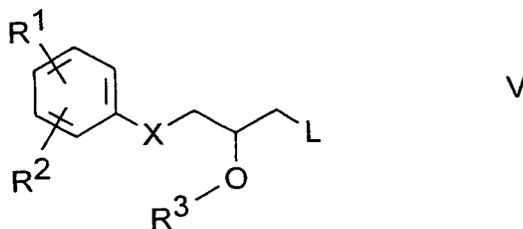
m 0 bedeuten,

25

und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

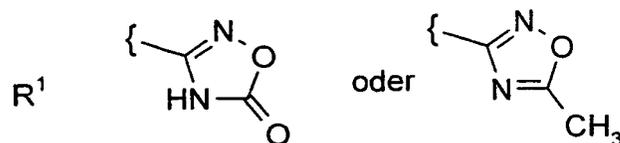
eine Verbindung der Formel V

30



35

worin



5

R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

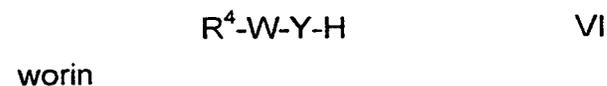
und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

10

und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

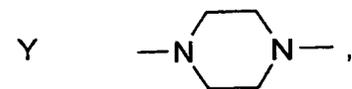
mit einer Verbindung der Formel VI

15



W eine Bindung,

20



R⁴ -[C(R⁵)₂]_mAr oder -[C(R⁵)₂]_mHet und

25

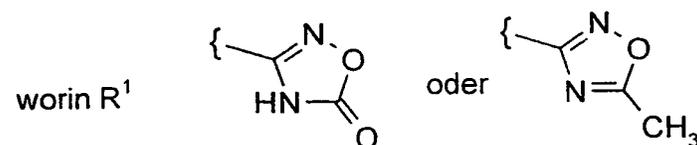
m 0 bedeuten,

umsetzt,

oder

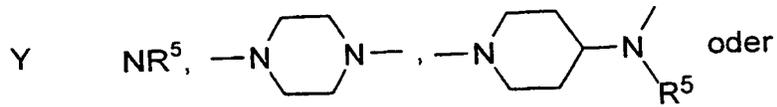
30

e) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

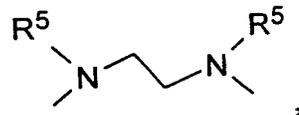


35

R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



5



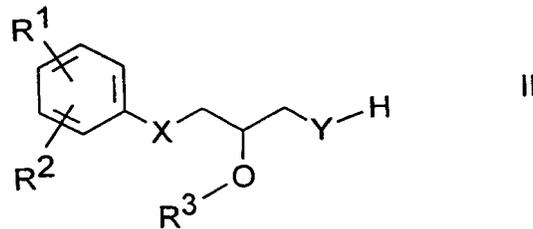
W -CONH- bedeuten,

10

und R² und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

eine Verbindung der Formel II

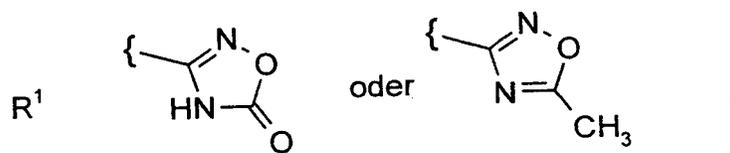
15



20

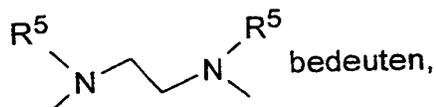
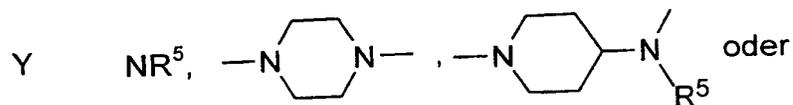
worin

25



R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

30



35

und R² und R⁵ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel VII



5

worin

R^4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

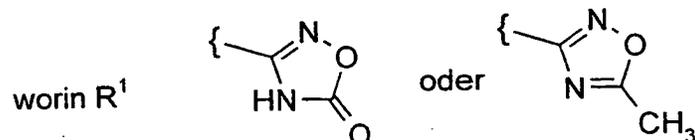
umsetzt,

10

oder

f) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

15



20

R^3 und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

Y $N[C(R^5)_2]_m-COOR^5$,

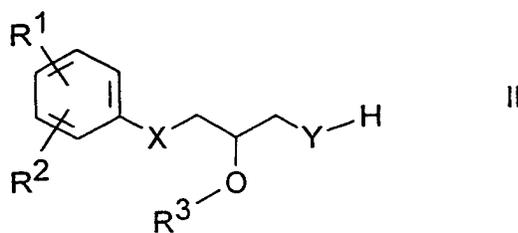
W SO_2 bedeuten,

25

und R^2 und R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

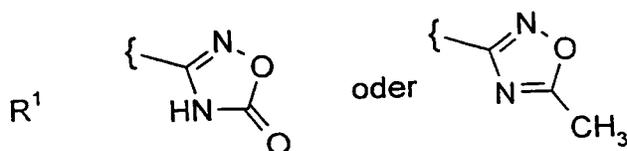
eine Verbindung der Formel II

30

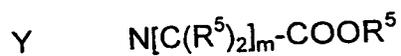


35

worin



R^3 und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,
 bedeuten,



und R^2 und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung
 haben,

mit einer Verbindung der Formel VIII



VIII

worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell
 abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

und R^4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

oder

g) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

worin

X NH und
 R^3 H bedeutet,

und R^1 , R^2 , R^4 , Y und W die in Anspruch 1 angegebenen Be-
 deutungen haben,

sie aus ihren Oxazolidinonderivaten durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

5 oder

h) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

worin R^1 $-C(=NH)-NH_2$ bedeutet,

10

eine Cyangruppe in eine Amidinogruppe umwandelt,

oder

15

i) in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Rest(e) Y, R^1 , R^2 , R^3 und/oder R^4 in einen oder mehrere Rest(e) R^1 , R^2 , R^3 und/oder R^4 umwandelt,

indem man beispielsweise

20

i) eine Estergruppe zu einer Carboxygruppe hydrolysiert,

ii) eine Nitrogruppe reduziert,

25

iii) eine Aminogruppe acyliert,

und/oder

30

k) eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

35

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
- 5
6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Bekämpfung von Thrombosen, myocardiallem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.
- 10
7. Arzneimittel der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.
- 15
8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 20
9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Thrombosen, myocardiallem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.
- 25
- 30
- 35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/JP 98/07673

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 C07D413/14 C07D413/12 C07D295/26 C07C257/18 A61K31/41
 A61K31/495 A61K31/155

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 6 C07D C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 710 657 A (MERCK PATENT GMBH) 8 May 1996 see claims 1-8 ---	1-9
X	DE 42 03 201 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 12 August 1993 see example 2 ---	1
X	DE 28 35 369 A (PFIZER INC.) 22 February 1979 * compound of the formula IV * see claims 1,8; examples 46,47 ---	1
X	EP 0 623 615 A (MERCK PATENT GMBH) 9 November 1994 see claims 1,3-7; examples 10,14,16 --- -/--	1,3-9

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 May 1999

Date of mailing of the international search report

10/06/1999

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Herz, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/07673

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 741 133 A (MERCK PATENT GMBH) 6 November 1996 * Example * see claims 1-8 ---	1,3-9
Y	EP 0 727 425 A (MERCK PATENT GMBH) 21 August 1996 see claim 1 ---	1-9
E	WO 99 02525 A (PHARMACIA & UPJOHN CO.) 21 January 1999 see example 35 ---	1
Y	WO 97 23212 A (DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL CO.) 3 July 1997 see claims 1-7 ---	1-9
Y	P. BARRACLOUGH ET AL.: "Mono-arylation of 2,3- and 3,4-diaminopyridine and 4,5-diaminopyrimidine, and syntheses of putative inotrope/beta-adrenoceptor antagonists" J. CHEM. RES., SYNOP., no. 9, 1996, pages 406-407, XP002103810 *compound of the formula 1-3 * ---	1-9
P,Y	J. GANTE ET AL.: "A new class of peptidomimetic adhesion receptor antagonists" PEPTIDES 1996, PROC. EUR. PEPT. SYMP., 24TH, 1998, pages 401-402, XP002103811 see table 1 ---	1-9
X	V. BRIZZI ET AL.: "New 1,2,4-oxadiazole derivatives: synthesis and adrenergic receptor binding studies" FARMACO, vol. 47, no. 6, 1992, pages 953-966, XP002103812 * compound of the formula V * see figure 1; table II ---	1-9
X	J. GANTE ET AL.: "New peptidomimetics in the chemistry of fibrinogen receptor antagonists" LETT. PEPT. SCI., vol. 2, no. 3/4, 1995, pages 135-140, XP002103813 see tables 1-4 ---	1-9
	-/--	

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Patent Application No
 PC 98/07673

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J. GANTE ET AL.: "New antithrombotic RGD-mimetics with high bioavailability" BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol. 6, no. 20, 1996, pages 2425-2430, XP002103814 * compound of the formula 2 * see tables 1,2	1-9
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 21, 21 November 1994 Columbus, Ohio, US; abstract no. 245153x, M. D. MASHKOVSKY, S. D. YUZHAKOV: "Search for new beta-adrenoblockers in a series of 5-phenoxyethyl-1,2,4-oxadiazole derivatives" page 50; XP002103815 see abstract & EKSP. KLIN. FARMAKOL., vol. 57, no. 3, 1994, pages 27-30,	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/07673

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 710657	A	08-05-1996	DE 19509093	A 09-05-1996
			AT 170179	T 15-09-1998
			AU 698987	B 12-11-1998
			AU 3452395	A 09-05-1996
			BR 9505039	A 21-10-1997
			CA 2161857	A 03-05-1996
			CN 1130626	A 11-09-1996
			CZ 9502858	A 15-05-1996
			DE 59503324	D 01-10-1998
			ES 2123889	T 16-01-1999
			FI 955223	A 03-05-1996
			HU 74093	A 28-11-1996
			JP 8225550	A 03-09-1996
			NO 954366	A 03-05-1996
			PL 311194	A 13-05-1996
			SK 135895	A 05-06-1996
ZA 9509212	A 24-07-1996			
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>				
DE 4203201	A	12-08-1993	AU 3349793	A 03-09-1993
			CA 2129526	A 06-08-1993
			CZ 9401886	A 15-03-1995
			WO 9316036	A 19-08-1993
			EP 0625138	A 23-11-1994
			EP 0902013	A 17-03-1999
			FI 943618	A 04-08-1994
			HR 930102	A 31-12-1998
			HU 68419	A 28-06-1995
			JP 7503718	T 20-04-1995
			MX 9300630	A 01-09-1993
			NO 942903	A 03-10-1994
			NZ 246593	A 27-07-1997
			PL 173789	B 30-04-1998
			PL 173781	B 30-04-1998
			SG 44837	A 19-12-1997
			SK 91494	A 08-02-1995
			ZA 9300733	A 06-08-1993
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>				
DE 2835369	A	22-02-1979	US 4166132	A 28-08-1979
			AR 219543	A 29-08-1980
			AR 218733	A 30-06-1980
			AT 363922	B 10-09-1981
			AT 600278	A 15-02-1981
			AT 372073	B 25-08-1983
			AT 637579	A 15-01-1983
			AT 372082	B 25-08-1983
			AT 637679	A 15-01-1983
			AT 373867	B 27-02-1984
			AT 637779	A 15-07-1983
			AU 503079	A 23-08-1979
			BE 869793	A 19-02-1979
			CA 1102354	A 02-06-1981
			CA 1114400	A 15-12-1981
			CA 1121358	A 06-04-1982
			CH 634544	A 15-02-1983
			CS 208156	B 31-08-1981
			CS 208157	B 31-08-1981
			CS 208155	B 31-08-1981
DD 143902	A 17-09-1980			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC 98/07673

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2835369 A		DD 148951 A	17-06-1981
		DE 2857415 C	07-02-1985
		DE 2857416 C	24-05-1984
		DK 310983 A,B,	05-07-1983
		DK 311083 A,B,	05-07-1983
		DK 321478 A,B,	19-02-1979
		EG 13438 A	31-12-1981
		FI 782518 A,B,	19-02-1979
		FI 841877 A	10-05-1984
		FR 2421871 A	02-11-1979
		FR 2414038 A	03-08-1979
		GB 2005248 A,B	19-04-1979
		GR 73154 A	13-02-1984
		IE 47151 B	28-12-1983
		IN 150353 A	18-09-1982
		IN 150354 A	18-09-1982
		IN 148386 A	07-02-1981
		JP 1255468 C	12-03-1985
		JP 57167913 A	16-10-1982
		JP 59029582 B	21-07-1984
		JP 1250170 C	14-02-1985
		JP 57167966 A	16-10-1982
		JP 59024144 B	07-06-1984
		JP 1198272 C	21-03-1984
		JP 54041807 A	03-04-1979
		JP 58029939 B	25-06-1983
		LU 80114 A	21-04-1980
		NL 7808565 A,B,	20-02-1979
		NL 8002719 A,C	29-08-1980
<hr/>			
EP 623615 A	09-11-1994	DE 4405633 A	03-11-1994
		AU 675698 B	13-02-1997
		AU 6064394 A	03-11-1994
		CA 2122571 A	02-11-1994
		CN 1097421 A	18-01-1995
		CZ 9401019 A	16-11-1994
		HU 70541 A	30-10-1995
		JP 7002847 A	06-01-1995
		NO 941592 A	02-11-1994
		SK 48494 A	08-02-1995
		US 5532255 A	02-07-1996
		ZA 9402973 A	18-01-1995
<hr/>			
EP 741133 A	06-11-1996	DE 19516483 A	07-11-1996
		AU 5196996 A	14-11-1996
		BR 9602150 A	30-06-1998
		CA 2175767 A	06-11-1996
		CN 1138037 A	18-12-1996
		CZ 9601295 A	13-11-1996
		HU 9601176 A	28-07-1998
		JP 8301857 A	19-11-1996
		NO 961813 A	06-11-1996
		PL 314044 A	12-11-1996
		SK 57396 A	06-11-1996
		ZA 9603535 A	08-08-1996
<hr/>			
EP 727425 A	21-08-1996	DE 19504954 A	22-08-1996
		AU 4446296 A	22-08-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/07673

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 727425 A		CA 2169433 A	16-08-1996
		CN 1134423 A	30-10-1996
		CZ 9600429 A	11-09-1996
		HU 9600333 A	28-10-1997
		JP 8253477 A	01-10-1996
		NO 960579 A	16-08-1996
		PL 312812 A	19-08-1996
		SK 18596 A	04-12-1996
		US 5627197 A	06-05-1997
		ZA 9601159 A	06-09-1996
WO 9902525 A	21-01-1999	AU 8271398 A	08-02-1999
WO 9723212 A	03-07-1997	AU 1335897 A	17-07-1997
		CA 2240946 A	03-07-1997
		EP 0874629 A	04-11-1998
		HR 960597 A	30-04-1998

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07673

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D413/14 C07D413/12 C07D295/26 C07C257/18 A61K31/41
 A61K31/495 A61K31/155

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D C07C A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 710 657 A (MERCK PATENT GMBH) 8. Mai 1996 siehe Ansprüche 1-8 ---	1-9
X	DE 42 03 201 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 12. August 1993 siehe Beispiel 2 ---	1
X	DE 28 35 369 A (PFIZER INC.) 22. Februar 1979 * Verbindungen der Formel IV * siehe Ansprüche 1,8; Beispiele 46,47 ---	1
X	EP 0 623 615 A (MERCK PATENT GMBH) 9. November 1994 siehe Ansprüche 1,3-7; Beispiele 10,14,16 --- -/--	1,3-9

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher 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

27. Mai 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

10/06/1999

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

Herz, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 741 133 A (MERCK PATENT GMBH) 6. November 1996 * Beispiele * siehe Ansprüche 1-8 ---	1,3-9
Y	EP 0 727 425 A (MERCK PATENT GMBH) 21. August 1996 siehe Anspruch 1 ---	1-9
E	WO 99 02525 A (PHARMACIA & UPJOHN CO.) 21. Januar 1999 siehe Beispiel 35 ---	1
Y	WO 97 23212 A (DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL CO.) 3. Juli 1997 siehe Ansprüche 1-7 ---	1-9
Y	P. BARRACLOUGH ET AL.: "Mono-arylation of 2,3- and 3,4-diaminopyridine and 4,5-diaminopyrimidine, and syntheses of putative inotrope/beta-adrenoceptor antagonists" J. CHEM. RES., SYNOP., Nr. 9, 1996, Seiten 406-407, XP002103810 * Verbindungen der Formel 1-3 *	1-9
P,Y	J. GANTE ET AL.: "A new class of peptidomimetic adhesion receptor antagonists" PEPTIDES 1996, PROC. EUR. PEPT. SYMP., 24TH, 1998, Seiten 401-402, XP002103811 siehe Tabelle 1 ---	1-9
X	V. BRIZZI ET AL.: "New 1,2,4-oxadiazole derivatives: synthesis and adrenergic receptor binding studies" FARMACO, Bd. 47, Nr. 6, 1992, Seiten 953-966, XP002103812 * Verbindungen der Formel V * siehe Abbildung I; Tabelle II ---	1-9
X	J. GANTE ET AL.: "New peptidomimetics in the chemistry of fibrinogen receptor antagonists" LETT. PEPT. SCI., Bd. 2, Nr. 3/4, 1995, Seiten 135-140, XP002103813 siehe Tabellen 1-4 --- -/--	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

P 98/07673

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>J. GANTE ET AL.: "New antithrombotic RGD-mimetics with high bioavailability" BIOORG. MED. CHEM. LETT., Bd. 6, Nr. 20, 1996, Seiten 2425-2430, XP002103814 * Verbindungen der Formel 2 * siehe Tabellen 1,2</p>	1-9
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 21, 21. November 1994 Columbus, Ohio, US; abstract no. 245153x, M. D. MASHKOVSKY, S. D. YUZHAVOV: "Search for new beta-adrenoblockers in a series of 5-phenoxyethyl-1,2,4-oxadiazole derivatives" Seite 50; XP002103815 siehe Zusammenfassung & EKSP. KLIN. FARMAKOL., Bd. 57, Nr. 3, 1994, Seiten 27-30,</p>	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07673

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 710657 A	08-05-1996	DE 19509093 A	09-05-1996
		AT 170179 T	15-09-1998
		AU 698987 B	12-11-1998
		AU 3452395 A	09-05-1996
		BR 9505039 A	21-10-1997
		CA 2161857 A	03-05-1996
		CN 1130626 A	11-09-1996
		CZ 9502858 A	15-05-1996
		DE 59503324 D	01-10-1998
		ES 2123889 T	16-01-1999
		FI 955223 A	03-05-1996
		HU 74093 A	28-11-1996
		JP 8225550 A	03-09-1996
		NO 954366 A	03-05-1996
		PL 311194 A	13-05-1996
		SK 135895 A	05-06-1996
		ZA 9509212 A	24-07-1996
DE 4203201 A	12-08-1993	AU 3349793 A	03-09-1993
		CA 2129526 A	06-08-1993
		CZ 9401886 A	15-03-1995
		WO 9316036 A	19-08-1993
		EP 0625138 A	23-11-1994
		EP 0902013 A	17-03-1999
		FI 943618 A	04-08-1994
		HR 930102 A	31-12-1998
		HU 68419 A	28-06-1995
		JP 7503718 T	20-04-1995
		MX 9300630 A	01-09-1993
		NO 942903 A	03-10-1994
		NZ 246593 A	27-07-1997
		PL 173789 B	30-04-1998
		PL 173781 B	30-04-1998
		SG 44837 A	19-12-1997
		SK 91494 A	08-02-1995
ZA 9300733 A	06-08-1993		
DE 2835369 A	22-02-1979	US 4166132 A	28-08-1979
		AR 219543 A	29-08-1980
		AR 218733 A	30-06-1980
		AT 363922 B	10-09-1981
		AT 600278 A	15-02-1981
		AT 372073 B	25-08-1983
		AT 637579 A	15-01-1983
		AT 372082 B	25-08-1983
		AT 637679 A	15-01-1983
		AT 373867 B	27-02-1984
		AT 637779 A	15-07-1983
		AU 503079 A	23-08-1979
		BE 869793 A	19-02-1979
		CA 1102354 A	02-06-1981
		CA 1114400 A	15-12-1981
		CA 1121358 A	06-04-1982
		CH 634544 A	15-02-1983
CS 208156 B	31-08-1981		
CS 208157 B	31-08-1981		
CS 208155 B	31-08-1981		
DD 143902 A	17-09-1980		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zu den Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PC 98/07673

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung		
DE 2835369 A		DD 148951 A	17-06-1981		
		DE 2857415 C	07-02-1985		
		DE 2857416 C	24-05-1984		
		DK 310983 A,B,	05-07-1983		
		DK 311083 A,B,	05-07-1983		
		DK 321478 A,B,	19-02-1979		
		EG 13438 A	31-12-1981		
		FI 782518 A,B,	19-02-1979		
		FI 841877 A	10-05-1984		
		FR 2421871 A	02-11-1979		
		FR 2414038 A	03-08-1979		
		GB 2005248 A,B	19-04-1979		
		GR 73154 A	13-02-1984		
		IE 47151 B	28-12-1983		
		IN 150353 A	18-09-1982		
		IN 150354 A	18-09-1982		
		IN 148386 A	07-02-1981		
		JP 1255468 C	12-03-1985		
		JP 57167913 A	16-10-1982		
		JP 59029582 B	21-07-1984		
		JP 1250170 C	14-02-1985		
		JP 57167966 A	16-10-1982		
		JP 59024144 B	07-06-1984		
		JP 1198272 C	21-03-1984		
		JP 54041807 A	03-04-1979		
		JP 58029939 B	25-06-1983		
		LU 80114 A	21-04-1980		
		NL 7808565 A,B,	20-02-1979		
		NL 8002719 A,C	29-08-1980		
		EP 623615 A	09-11-1994	DE 4405633 A	03-11-1994
				AU 675698 B	13-02-1997
AU 6064394 A	03-11-1994				
CA 2122571 A	02-11-1994				
CN 1097421 A	18-01-1995				
CZ 9401019 A	16-11-1994				
HU 70541 A	30-10-1995				
JP 7002847 A	06-01-1995				
NO 941592 A	02-11-1994				
SK 48494 A	08-02-1995				
US 5532255 A	02-07-1996				
ZA 9402973 A	18-01-1995				
EP 741133 A	06-11-1996	DE 19516483 A	07-11-1996		
		AU 5196996 A	14-11-1996		
		BR 9602150 A	30-06-1998		
		CA 2175767 A	06-11-1996		
		CN 1138037 A	18-12-1996		
		CZ 9601295 A	13-11-1996		
		HU 9601176 A	28-07-1998		
		JP 8301857 A	19-11-1996		
		NO 961813 A	06-11-1996		
		PL 314044 A	12-11-1996		
		SK 57396 A	06-11-1996		
ZA 9603535 A	08-08-1996				
EP 727425 A	21-08-1996	DE 19504954 A	22-08-1996		
		AU 4446296 A	22-08-1996		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07673

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 727425 A		CA 2169433 A	16-08-1996
		CN 1134423 A	30-10-1996
		CZ 9600429 A	11-09-1996
		HU 9600333 A	28-10-1997
		JP 8253477 A	01-10-1996
		NO 960579 A	16-08-1996
		PL 312812 A	19-08-1996
		SK 18596 A	04-12-1996
		US 5627197 A	06-05-1997
		ZA 9601159 A	06-09-1996
-----	-----	-----	-----
WO 9902525 A	21-01-1999	AU 8271398 A	08-02-1999
WO 9723212 A	03-07-1997	AU 1335897 A	17-07-1997
		CA 2240946 A	03-07-1997
		EP 0874629 A	04-11-1998
		HR 960597 A	30-04-1998
-----	-----	-----	-----