

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

Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.79 min.

**III-2. 1-(4-Aminophenyl)-3-piperidincarboxamid**

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 0.59 min.

**III-3. 1-(4-Aminophenyl)-4-piperidincarboxamid**

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.57 min.

**III-4. 1-(4-Aminophenyl)-4-piperidinon**

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.64 min.

**III-5. 1-(4-Aminophenyl)-L-prolinamid**

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.72 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.60 min.

**III-7. [1-(4-Aminophenyl)-2-piperidinyl]methanol**

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

5 HPLC (Methode 4): rt = 0.59 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.79 min.

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.54 min.

**III-11. 4-(1-Pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)anilin**

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

HPLC (Methode 7): rt = 3.40 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.78 min.

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

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

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

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

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

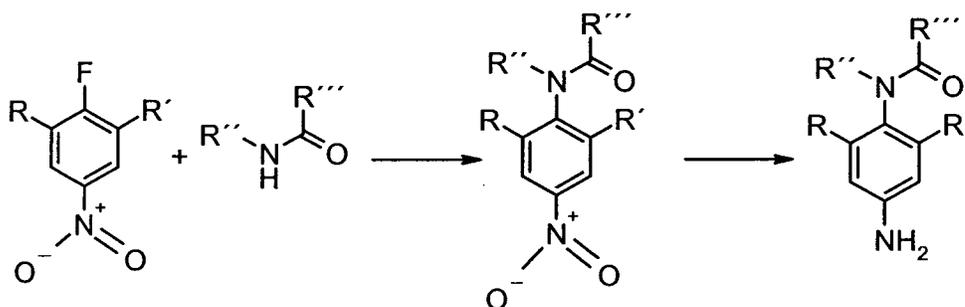
5 HPLC (Methode 4):  $rt$  = 0.67 min.

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

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

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

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



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

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

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

Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

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

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

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.98 min

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

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

15 HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.54 min.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.27 min.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.27 min.

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

ausgehend von 6-Methyl-3-morpholinon (EP 0 350 002):

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

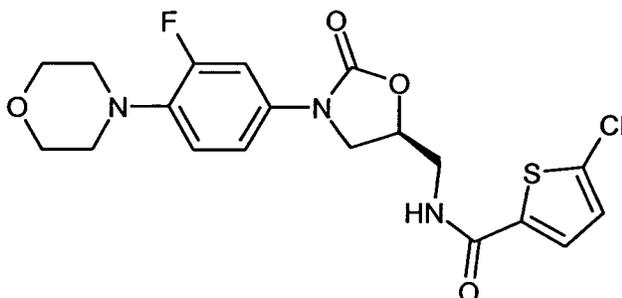
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.43 min.

**Synthesebeispiele**

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

**Beispiel 1**

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



- (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673) (0.45 g, 1.52 mmol), 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.25 g, 1.52 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol Hydrat (HOBT) (0.3 g, 1.3 Äquivalente) werden in 9.9 ml DMF gelöst. Man gibt 0.31 g (1.98 mmol, 1.3 Äquivalente) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.39 g (0.53 ml, 3.05 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gibt 2 g Kieselgel hinzu und dampft den Ansatz im Vakuum bis zur  
10 Trockene ein. Der Rückstand wird auf Kieselgel mit einem Toluol-Essigester-Gradienten chromatographiert. Man erhält 0.412 g (61.5 % d. Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt (Smp.) von 197°C.  
15

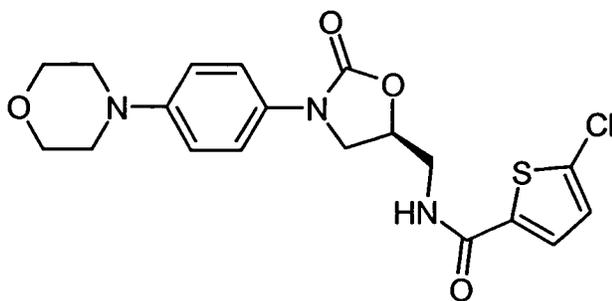
$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.29 (Edukt = 0.0);

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

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

**Beispiel 2**

**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.

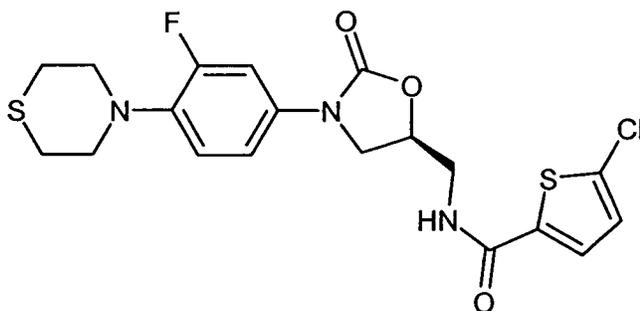
Smp.: 198°C;

5 IC<sub>50</sub>-Wert = 43 nM;

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.24.

### Beispiel 3

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



10

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

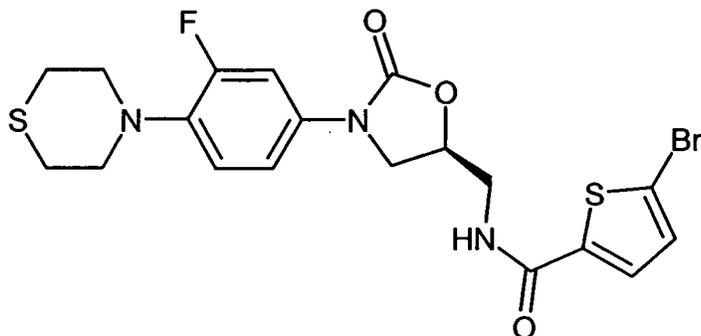
Smp.: 193°C;

Ausbeute: 82 %;

15 R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.47 (Edukt = 0.0).

**Beispiel 4**

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

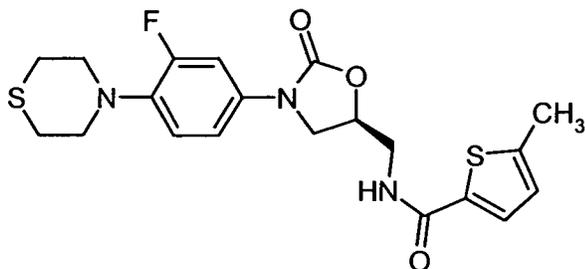


5 wird analog aus 5-Bromthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 200°C.

**Beispiel 5**

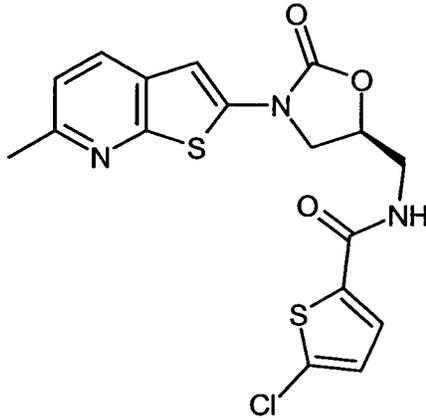
**N-((5S)-3-[3-Fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-methyl-2-thiophencarboxamid**



10

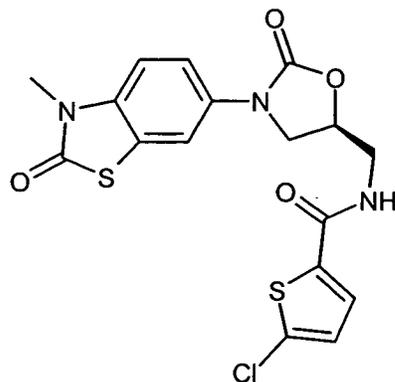
wird analog aus 5-Methylthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 167°C.

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

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

Smp.: 247°C.

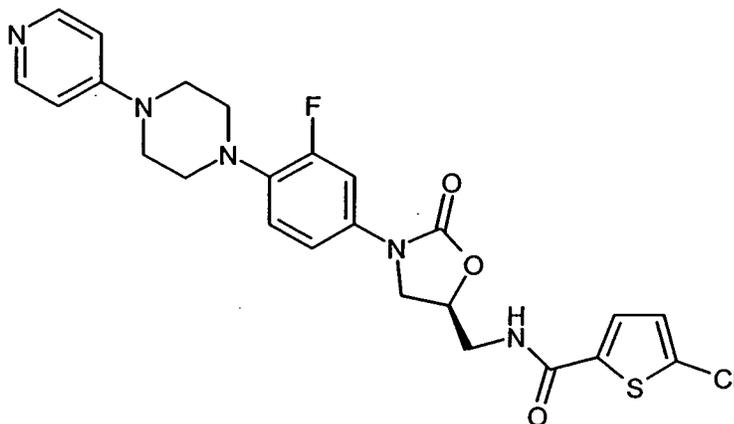
**Beispiel 7****5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid**

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

Smp.: 217°C.

**Beispiel 8**

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

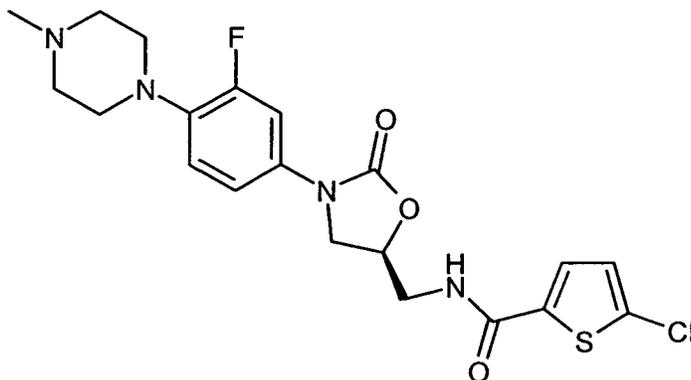


- 5 wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino] phenyl}-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung analog J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727) erhalten.

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

**Beispiel 9**

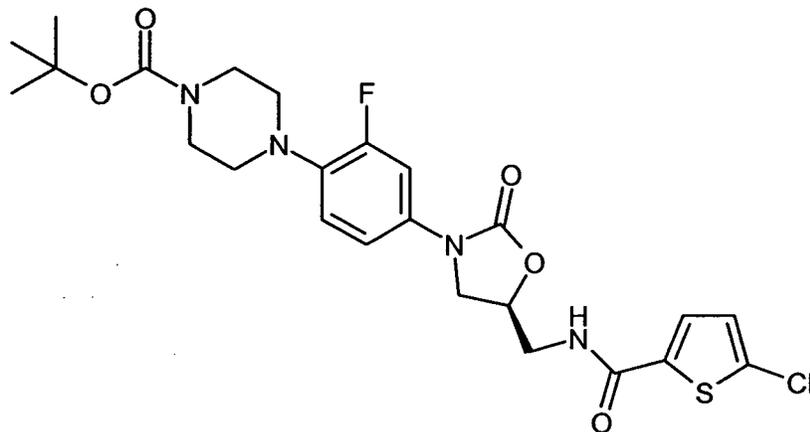
**5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



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

**Beispiel 10**

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



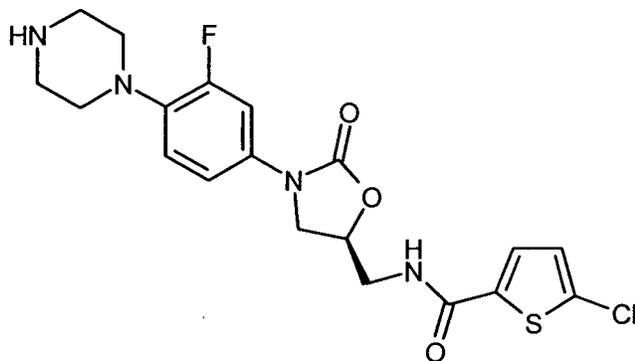
- 5 wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe bereits zitierte WO 93/23384) erhalten.

Smp.: 184°C;

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.42.

**Beispiel 11**

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



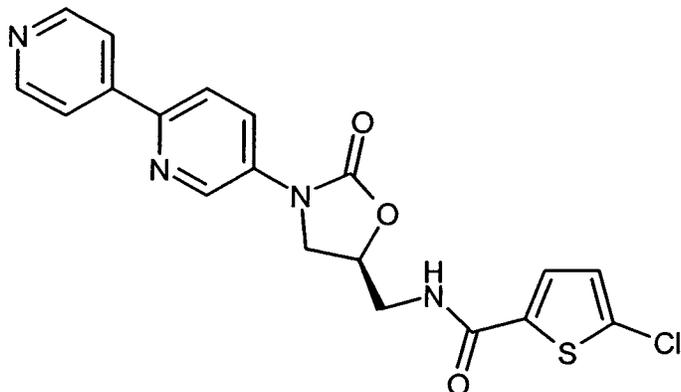
wird durch Umsetzung von Beispiel 12 mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid erhalten.

IC<sub>50</sub>-Wert = 140 nM;

<sup>1</sup>H-NMR [d<sub>6</sub>-DMSO]: 3.01-3.25 (m, 8H), 3.5-3.65 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 1H), 4.05-4.2 (m, 1H), 4.75-4.9 (m, 1H), 7.05-7.25 (m, 3H), 7.5 (dd, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.4 (broad s, 1H), 9.0 (t, 1H).

### **Beispiel 12**

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



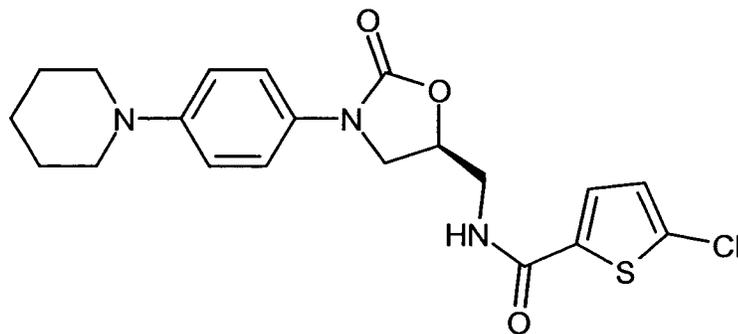
wird analog aus (5S)-5-Aminomethyl-3-(2,4'-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP 0 789 026) erhalten.

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Essigester/Ethanol 1:2) = 0.6;

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

### **Beispiel 13**

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



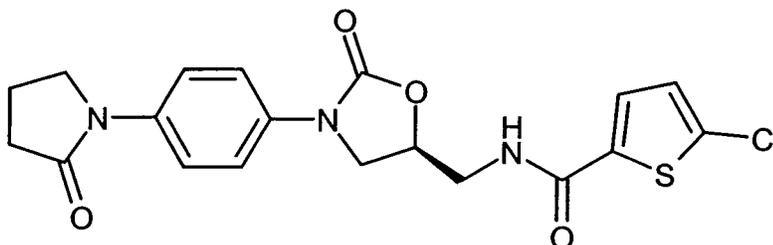
wird aus 5-(Hydroxymethyl)-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe DE 2708236) nach Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure erhalten.

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Essigester/Toluol 1:1) = 0.31;

5 Smp. 205°C.

### Beispiel 17

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



10 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-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid. Das auf diese Weise erhaltene 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid weist einen Wert IC<sub>50</sub>= 4 nM auf (Testmethode für den IC<sub>50</sub>-Wert gemäß zuvor beschriebenem Beispiel A-1. a.1) „Messung der Faktor Xa-Hemmung“).

20 Smp.: 229°C;

$R_f$ -Wert (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.05 (Edukt: = 0.0);

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

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz): 2.05 (m,2H), 2.45 (m,2H), 3.6 (t,2H), 3.77-3.85 (m,3H), 4.15(t,1H), 4.75-4.85 (m,1H), 7.2 (d,1H), 7.5 (d,2H), 7.65 (d,2H), 7.69 (d,1H), 8.96 (t,1H).

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

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

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

Man lässt das Ganze über Nacht auf Raumtemperatur kommen, gibt zu dem Ansatz 200 ml Wasser und verdampft den THF-Anteil im Vakuum. Der wässrige Rückstand wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man verreibt den Rückstand mit 500 ml Diethylether und saugt die ausgefallenen Kristalle im Vakuum ab.

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

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

Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase nochmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Anschließend wird der Rückstand (1.67 g) in 70 ml Acetonitril gelöst, mit 2.62 g

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

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

Die Endstufe, das 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid, wird hergestellt, indem 0.32 g (1.16 mmol) des oben  
10 dargestellten (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-ons, 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.19 g; 1.16 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat (HOBT) (0.23 g, 1.51 mmol) in 7.6 ml DMF gelöst werden. Man gibt 0.29 g (1.51 mmol) N<sup>+</sup>-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.3 g  
15 (0.4 ml; 2.32 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur.

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

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

### **Beispiel 18**

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

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

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

Smp.: 216°C;

30 R<sub>F</sub>-Wert (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.31 [Edukt: = 0.0].

**Beispiel 19****5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

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

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

Smp.: 181°C;

R<sub>F</sub>-Wert (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.25 [Edukt: = 0.0].

10 **Beispiel 36****5-Chloro-N-(((5S)-3-[2-methyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

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

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

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

IC<sub>50</sub>: 1.26 µM

**Beispiel 37**20 **5-Chloro-N-(((5S)-3-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

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

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

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

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

**Beispiel 38****5-Chloro-N-(((5S)-3-[4-(4-morpholinylsulfonyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

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

5 MS (ESI): m/z (%) = 486 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster;

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

IC<sub>50</sub>: 2 µM

**Beispiel 39****10 5-Chloro-N-(((5S)-3-[4-(1-azetidinyllsulfonyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von 4-(1-Azetidinylsulfonyl)anilin:

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 473 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster;

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

IC<sub>50</sub>: 0.84 µM

**15 Beispiel 40****5-Chloro-N-(((5S)-3-{4-[(dimethylamino)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

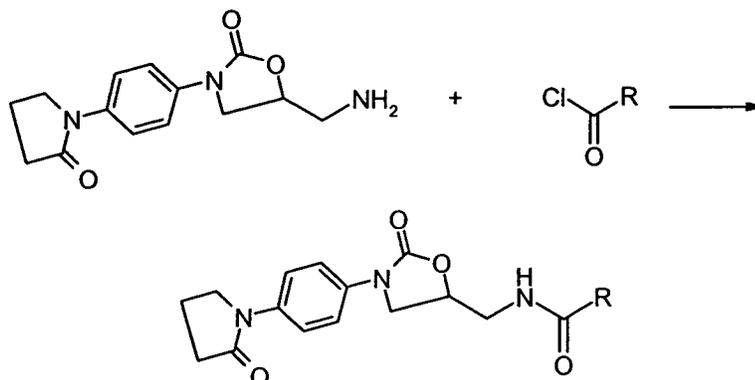
ausgehend von 4-Amino-N,N-dimethylbenzolsulfonamid (I.K.Khanna *et al. J.Med.Chem.* 1997, 40, 1619):

20 MS (ESI): m/z (%) = 444 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster;

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

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

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



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

Auf analoge Weise wurde hergestellt:

**Beispiel 41**

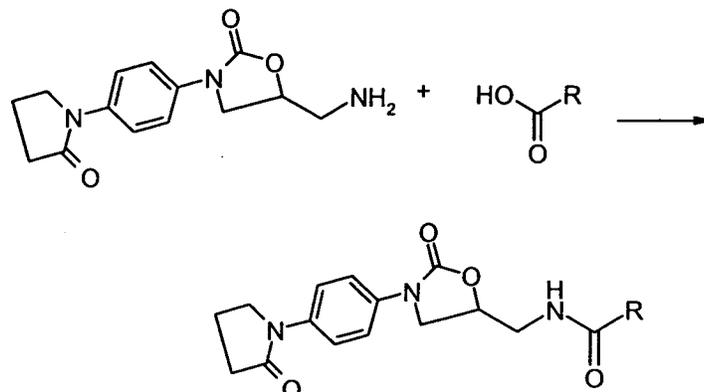
***N*-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophen-  
 15 carboxamid**

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

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

IC<sub>50</sub>: 1.3 μM

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



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

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 42**

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

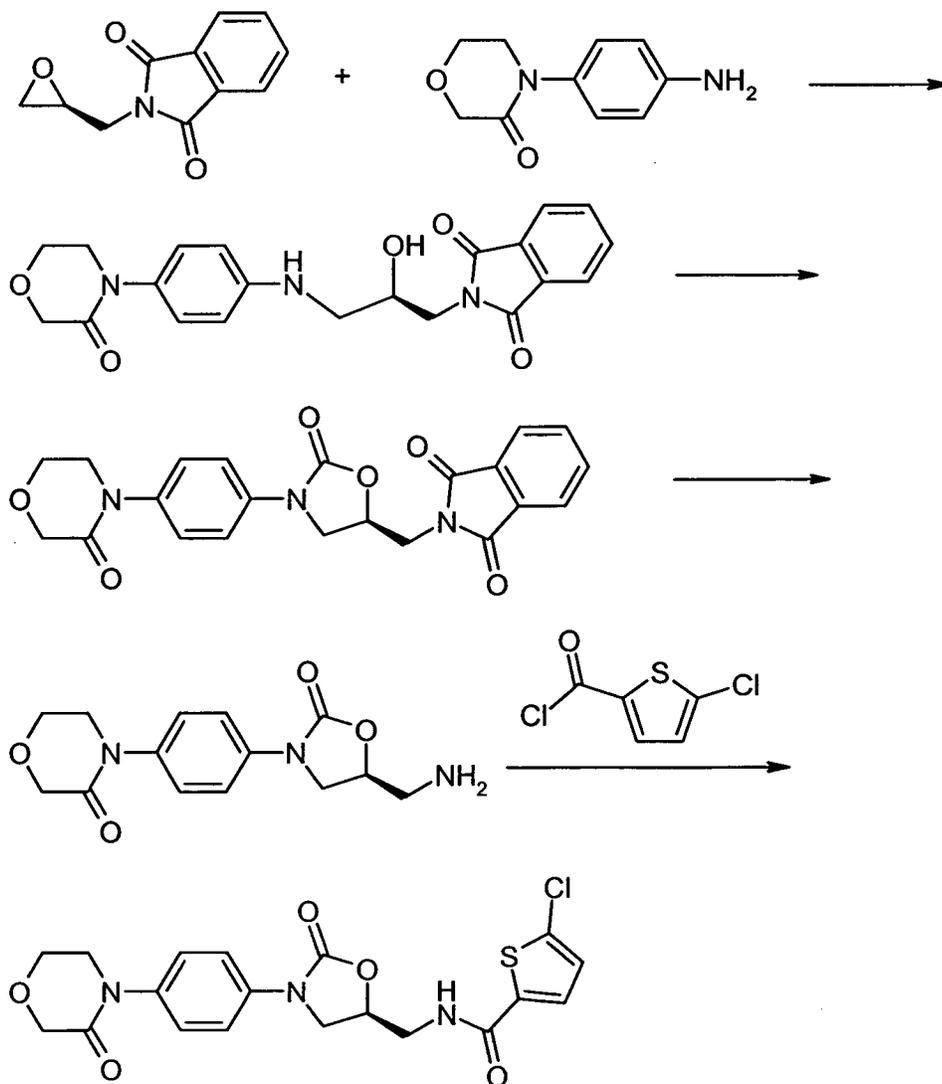
15 LC-MS:  $m/z$  (%) = 400 (M+H, 100);

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

$IC_{50}$ : 0.16  $\mu$ M

**Beispiel 43****5-Bromo-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**LC-MS :  $m/z$  (%) = 466 (M+H, 100);5 LC-MS (Methode 5):  $rt$  (%) = 3.48 (78).IC<sub>50</sub>: 0.014  $\mu$ M**Beispiel 44****5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

10



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

Eine Suspension von 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (A. Gutcait *et al. Tetrahedron Asym.* 1996, 7, 1641) (5.68 g, 27.9 mmol) und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon  
5 (5.37 g, 27.9 mmol) in Ethanol-Wasser (9:1, 140 ml) wird für 14 h refluxiert (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Die vereinigten Mutterlaugen werden im Vakuum eingeeengt und nach Zugabe einer zweiten Portion 2-  
10 [(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (2.84 g, 14.0 mmol) in Ethanol-Wasser (9:1, 70 ml) suspendiert und für 13 h refluxiert (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Gesamtausbeute : 10.14 g, 92 % der Theorie.

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

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

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

Zu einer Suspension des Aminoalkohols (3.58 g, 9.05 mmol) in Tetrahydrofuran (90 ml) wird unter Argon bei Raumtemperatur *N,N'*-Carbonyldiimidazol (2.94 g, 18.1 mmol) und Dimethylaminopyridin (katalytische Menge) gegeben. Die Reaktionssuspension wird bei 60°C für  
20 12 h gerührt (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages), mit einer zweiten Portion *N,N'*-Carbonyldiimidazol (2.94 g, 18.1 mmol) versetzt und weitere 12 h bei 60°C gerührt. Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, mit Tetrahydrofuran gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und weiteres Produkt mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt.  
25 Gesamtausbeute: 3.32 g, 87 % der Theorie.

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

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

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

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

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

Smp: 232-233°C;

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

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

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

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> = -38° (c 0.2985, DMSO); ee: 99 %.

IC<sub>50</sub>: 0.7 nM

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 45**

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

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

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

IC<sub>50</sub>: 4.2 nM

**Beispiel 46**

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

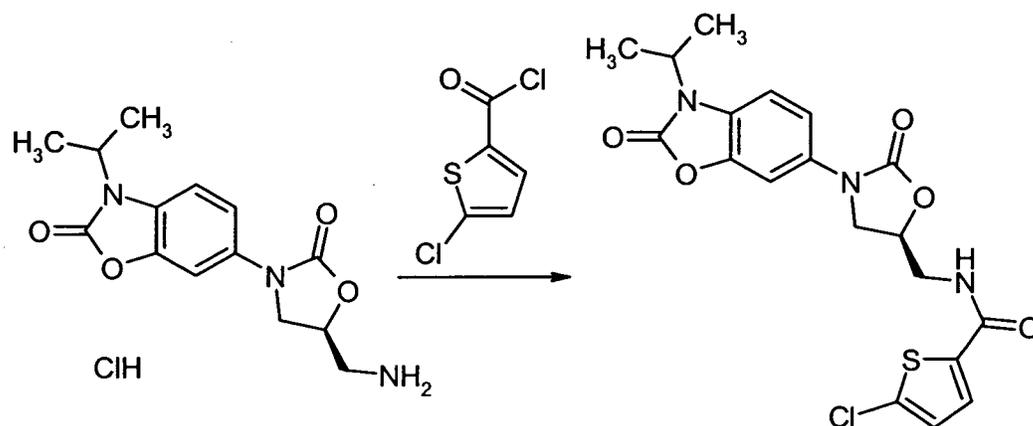
5 MS (ESI): m/z (%) = 480 ([M+H]<sup>+</sup>, 100, Br-Muster);

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

IC<sub>50</sub>: 0.3 nM

**Beispiel 47**

10 **5-Chloro-N-(((5S)-3-(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

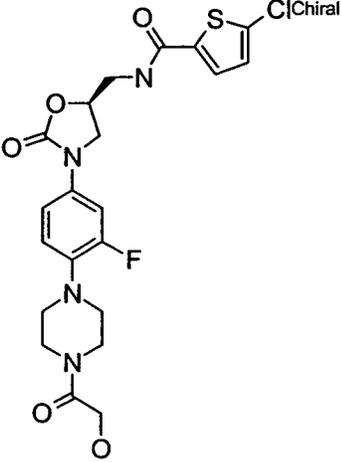
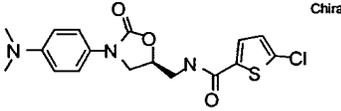
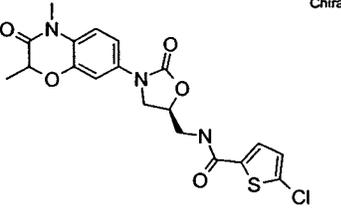
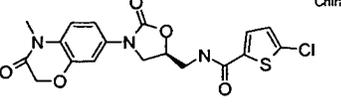
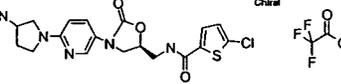
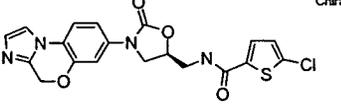


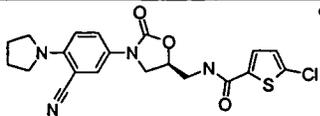
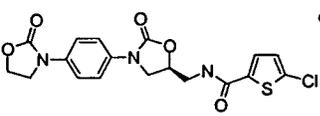
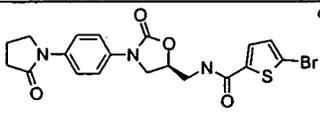
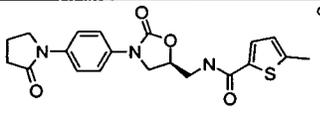
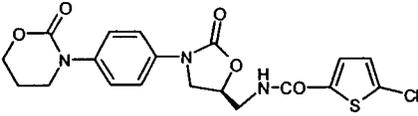
200 mg (0.61 mmol) 6-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-isopropyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on Hydrochlorid (EP 0 738 726) werden in 5 ml Tetrahydrofuran suspendiert und mit 0.26 ml (1.83 mmol) Triethylamin und 132 mg (0.73 mmol) 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingengt. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Methylencchlorid/Ethanol = 50/1 bis 20/1) isoliert. Es werden 115 mg (43% d. Th.) der gewünschten Verbindung erhalten.

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 3.78 min.

In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

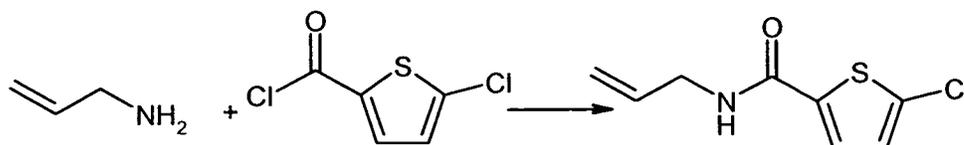
Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC <sub>50</sub> [μM]
48		210	0,12
49		234	0,074
50		195	1,15
51		212	1,19
52		160	0,19
53		MS (ESI): m/z (%) = 431 ([M+H] <sup>+</sup> , 100), Cl- Muster	0,74

Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC <sub>50</sub> [μM]
54	 <p>aus 5-Amino-2-pyrrolidino-benzonitril (Grell, W.,Hurnaus, R.; Griss, G.,Sauter, R.; Rupprecht, E. et al.; J.Med.Chem.1998, 41; 5219)</p>	221	0,13
55	 <p>aus 3-(4-Amino-phenyl)-oxazolidin-2-on (Artico,M. et al.; Farmaco Ed.Sci. 1969, 24; 179)</p>	256	0,04
56		218	0,004
57		226	0,58
255		228-230	

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

### Beispiel 20

#### 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.

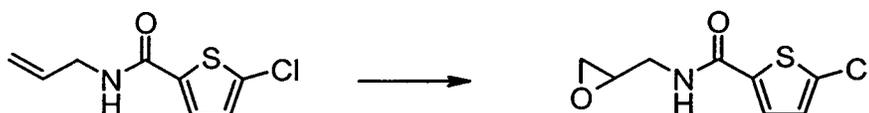
Ausbeute: 7.20 g (99 % der Theorie);

MS (DCI, NH<sub>4</sub>): m/z (%) = 219 (M+NH<sub>4</sub>, 100), 202 (M+H, 32);

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

### Beispiel 21

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



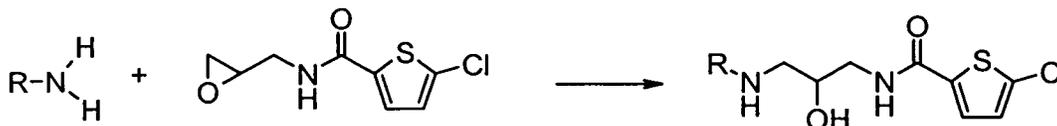
Eine eisgekühlte Lösung von 2.0 g (9.92 mmol) *N*-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid in 10 ml Dichlormethan wird mit meta-Chlorperbenzoesäure (3.83 g, ca. 60 %ig) versetzt. Die Mischung wird über Nacht gerührt, dabei Erwärmung auf Raumtemperatur, und anschließend mit 10% Natriumhydrogensulfat-Lösung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

Ausbeute: 837 mg (39 % der Theorie);

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

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

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



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

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

#### **Beispiel 22**

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

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

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

#### **Beispiel 23**

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

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

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

#### **Beispiel 24**

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

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

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

#### **Beispiel 25**

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

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

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

**Beispiel 26****5-Chloro-N-{3-[3-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl}-2-thiophencarboxamid**MS (ESI):  $m/z$  (%) = 350 (M+H, 100);HPLC (Methode 4):  $rt$  (%) = 3.76 min (94.2).5 **Beispiel 58*****tert*-Butyl-4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]-benzylcarbammat**Ausgehend von *tert*-Butyl-4-aminobenzylcarbammat (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 1997; 1921-1926):MS (ES-pos):  $m/z$  (%) = 440 (M+H, 100), (ES-neg):  $m/z$  (%) = 438 (M-H, 100);10 HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 4.08 (100).**Beispiel 59*****tert*-Butyl-4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]phenyl-carbammat**Ausgehend von *N-tert.*-Butyloxycarbonyl-1,4-phenylendiamin:15 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 426 (M+H, 45), 370 (100);HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 4.06 (100).**Beispiel 60*****tert*-Butyl-2-hydroxy-3-[[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]amino]propyl-carbammat**Ausgehend von 1-(4-Aminophenyl)-2-pyrrolidinon (*Justus Liebigs Ann. Chem.*; 1955; 596; 204):20 MS (DCI, NH<sub>3</sub>):  $m/z$  (%) = 350 (M+H, 100);HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.57 (97).

**Beispiel 61****5-Chloro-N-(3-{{3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

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

R<sub>f</sub> (Essigester): 0.25.

10 **Beispiel 62****(N-(3-Anilino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von Anilin:

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

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

15 **Beispiel 63****5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

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

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

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

**Beispiel 64*****N*-[3-({4-[Acetyl(cyclopropyl)amino]phenyl}amino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

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

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

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

**Beispiel 65*****N*-[3-({4-[Acetyl(methyl)amino]phenyl}amino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

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

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

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

**Beispiel 66**

15 **5-Chloro-*N*-(2-hydroxy-3-{{4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

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

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

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.55 min.

20 **Beispiel 67**

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

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

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.40 min.

**Beispiel 68**

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

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

5 HPLC (Methode 4): rt = 2.39 min.

**Beispiel 69**

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

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

10 HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

**Beispiel 70**

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

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

**Beispiel 71**

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

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 2.51 min.

**Beispiel 72**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

**Beispiel 73**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.49 min.

**Beispiel 74**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.02 min.

**Beispiel 75**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.48 min.

**Beispiel 76**

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

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

HPLC (Methode 5): rt = 1.74 min.

**Beispiel 77**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(1-pyrrolidiny)-3-(trifluoromethyl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

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

5 HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.30 min.

**Beispiel 78**

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

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

10 HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.50 min.

**Beispiel 79**

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

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

15 HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.26 min.

**Beispiel 80**

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

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

20 HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.37 min.

**Beispiel 81**

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

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

HPLC (Methode 4):  $rt = 2.86$  min.

**Beispiel 82**

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

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

HPLC (Methode 4):  $rt = 3.10$  min.

**Beispiel 83**

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

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

HPLC (Methode 4):  $rt = 2.49$  min.

**Beispiel 84**

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

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

HPLC (Methode 4):  $rt = 3.39$  min.

**Beispiel 85**

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

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

HPLC (Methode 4):  $rt = 2.84$  min.

**Beispiel 86**

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

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

5 HPLC (Methode 4): rt = 2.32 min.

**Beispiel 87**

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

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

10 HPLC (Methode 4): rt = 2.32 min.

**Beispiel 88**

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

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 2.46 min.

**Beispiel 89**

**N-(3-{{3-Amino-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 2.45 min.

**Beispiel 90**

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

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

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

### **Beispiel 91**

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

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

HPLC (Methode 4):  $rt = 3.48$  min.

### **Beispiel 91a**

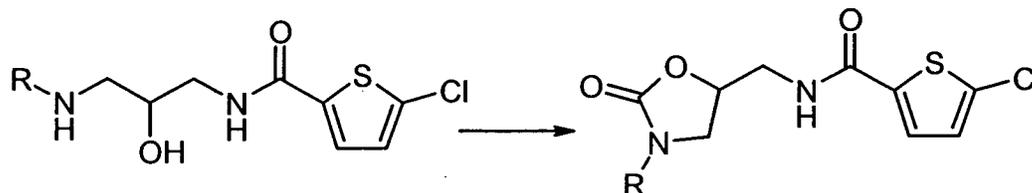
#### **5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-{{4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}amino}propyl]-2-thiophencarboxamid**

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

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

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

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



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

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 27**

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

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

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

**Beispiel 28**

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

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

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

10 **Beispiel 29**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 4.12 min

15 **Beispiel 30**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 4.17 min

20 **Beispiel 92**

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

ausgehend von Beispiel 58:

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

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

### Beispiel 93

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

5 ausgehend von Beispiel 59:

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

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

### Beispiel 94

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

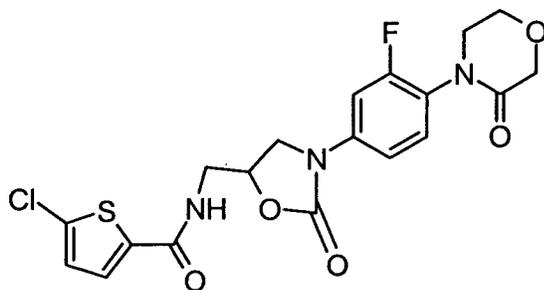
10 ausgehend von Beispiel 60:

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

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

### Beispiel 95

15 **5-Chloro-N-({3-[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**



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

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

### **Beispiel 96**

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

ausgehend von Beispiel 62:

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

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

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

#### 10 **Beispiel 97**

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

ausgehend von Beispiel 63:

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

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

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

### **Beispiel 98**

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

20 ausgehend von Beispiel 64:

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

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

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

**Beispiel 99**

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

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

5 HPLC (Methode 4): rt = 3.66 min.

**Beispiel 100**

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

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

10 HPLC (Methode 4): rt = 3.77 min.

**Beispiel 101**

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

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 5.13 min.

**Beispiel 102**

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

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 2.51 min.

**Beispiel 103**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.67 min.

**Beispiel 104**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.44 min.

**Beispiel 105**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.54 min.

**Beispiel 106**

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

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

HPLC (Methode 5): rt = 2.53 min.

**Beispiel 107**

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

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

HPLC (Methode 5): rt = 2.32 min.

**Beispiel 108**

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

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

5 HPLC (Methode 5): rt = 4.35 min.

**Beispiel 109**

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

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

10 HPLC (Methode 4): rt = 2.98 min.

**Beispiel 110**

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

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 4.63 min.

**Beispiel 111**

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

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 2.56 min.

**Beispiel 112**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.64 min.

**Beispiel 113**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.41 min.

**Beispiel 114**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.55 min.

**Beispiel 115**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.23 min.

**Beispiel 116**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.27 min.

**Beispiel 117****5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

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

5 HPLC (Methode 4): rt = 3.72 min.

**Beispiel 118****5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

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

10 HPLC (Methode 4): rt = 3.49 min.

**Beispiel 119****5-Chloro-N-({3-[3,5-dimethyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 3.39 min.

**Beispiel 120****N-({3-[3-(Aminocarbonyl)-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 3.07 min.

**Beispiel 121****5-Chloro-N-({3-[3-methoxy-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.86 min.

**Beispiel 122**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.52 min.

**Beispiel 123**

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

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

HPLC (Methode 6): rt = 3.16 min.

**Beispiel 124**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.59 min.

**Beispiel 125**

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

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

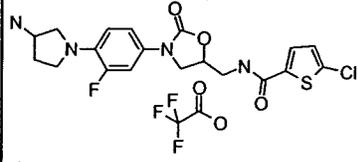
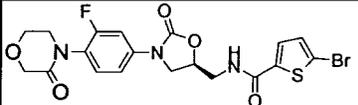
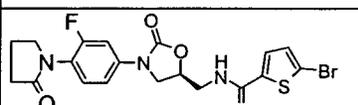
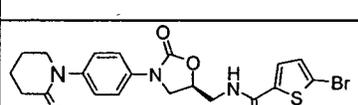
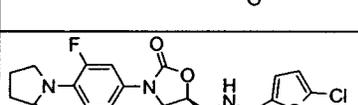
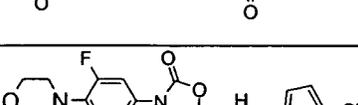
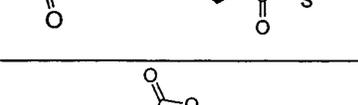
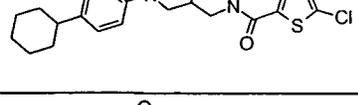
HPLC (Methode 4): rt = 3.63 min.

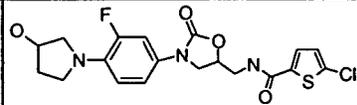
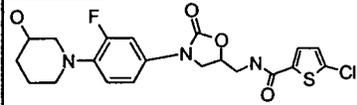
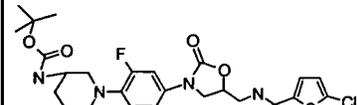
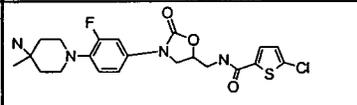
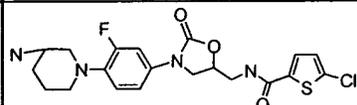
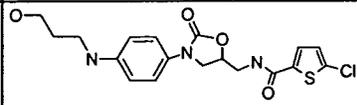
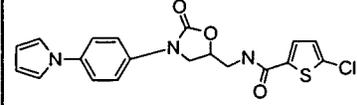
**Beispiel 125a****5-Chloro-N-[(2-oxo-3-{4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

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

5 HPLC (Methode 4): rt = 3.25 min.

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

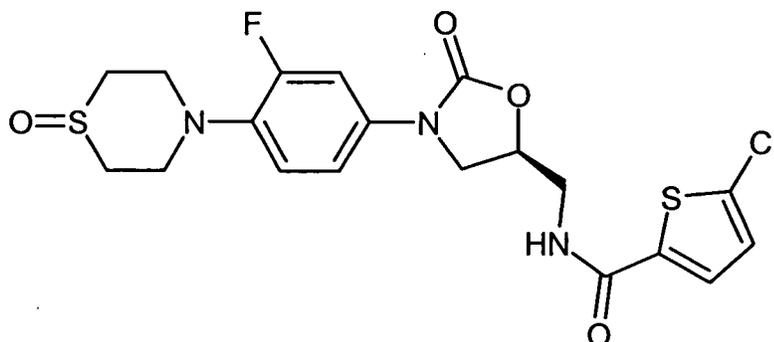
Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC <sub>50</sub> [µM]
126		229Z	0,013
127		159	0,0007
128		198	0,002
129		196	0,001
130		206	0,0033
130a		194	
131		195	0,85
132		206	0,12

Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC <sub>50</sub> [μM]
133		217	0,062
134	 aus 1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-3- ol (Tong,L.K.J. et al.; J.Amer.Chem.Soc 1960; 82,1988).	207	0,48
135		202	1,1
136	 	239	1,2
137	 	219	0,044
138		95	0,42
139		217	1,7

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

**Beispiel 14**

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



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

Smp.: 257°C;

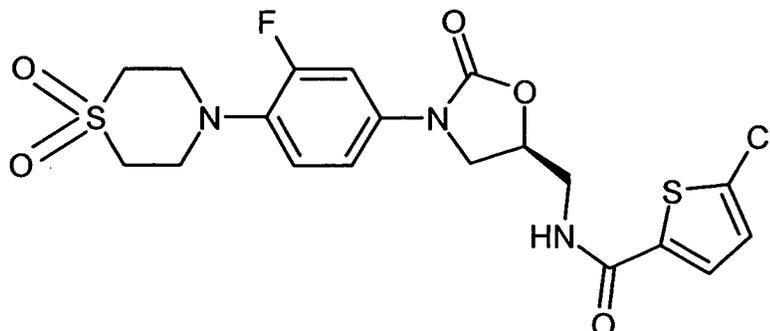
15  $R_f$  (Kieselgel, Toluol/Essigester 1:1) = 0.54 (Edukt = 0.46);

IC<sub>50</sub>-Wert = 1.1 µM;

MS (DCI) 489 (M+NH<sub>4</sub>), Cl-Muster.

**Beispiel 15**

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



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

Smp.: 238°C;

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

$IC_{50}$ -Wert = 210 nM;

MS (DCI): 505 (M+NH<sub>4</sub>), Cl-Muster.

**Beispiel 16****5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid N-oxid**

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

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

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

10 **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  
15 Tage bei RT in einer gesättigten Lösung von Schwefelwasserstoff in Pyridin gerührt (ca. 0.05 – 0.1 mol/l). Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat (EtOAc) verdünnt und mit 2 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft.

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

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

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 31:**

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

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

5 HPLC (Methode 4): rt = 2.63 min

**Beispiel 32:**

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

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

10 HPLC (Methode 4): rt = 2.61 min

**Beispiel 33:**

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

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 2.70 min

**Beispiel 34:**

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

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 2.82 min

**Beispiel 35:**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.60 min

**Beispiel 140**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.65 min

**Beispiel 141**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.65 min

**Beispiel 142**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.83 min

**Beispiel 143**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.76 min

**Beispiel 144**

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

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

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.89 min

#### **Beispiel 145**

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

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

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.79 min

#### **Beispiel 146**

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

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

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.83 min

#### **Beispiel 147**

15 **5-Chloro-N-([3-[4-[2-imino-2-(2-pyridinylamino)ethyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

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

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.84 min

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

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



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

Raumtemperatur gerührt, bevor die Lösung eingengt und am Hochvakuum getrocknet wird. Der Rückstand wird in Dichlormethan oder Dichlormethan/Methanol aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- oder 1N Natriumhydroxid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über wenig Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Gegebenenfalls erfolgt eine Reinigung durch Kristallisation aus Ether oder Ether/Dichlormethan-Gemischen.

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

#### **Beispiel 148**

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

ausgehend von Beispiel 92:

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

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

IC<sub>50</sub>: 2.2 μM

#### **Beispiel 149**

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

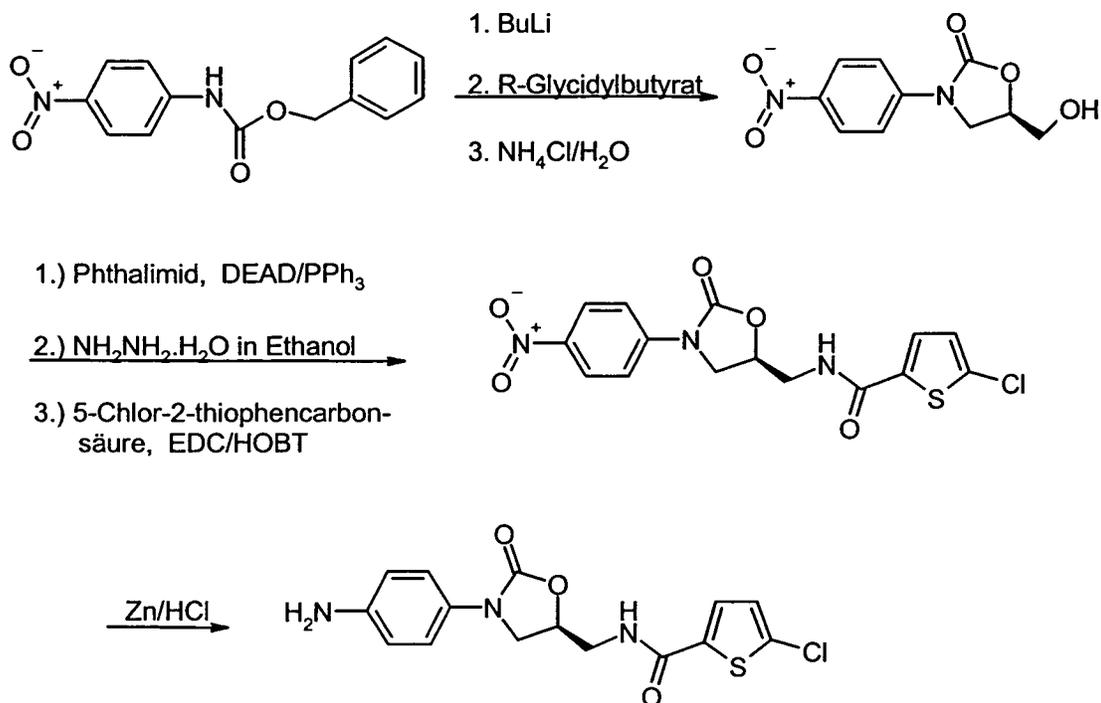
ausgehend von Beispiel 93:

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

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

IC<sub>50</sub>: 2 μM

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

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

5 ausgehend von Beispiel 152:

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

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

IC<sub>50</sub>: 2 μM

**Beispiel 151**

10 **5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on**

ausgehend von Beispiel 60:

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

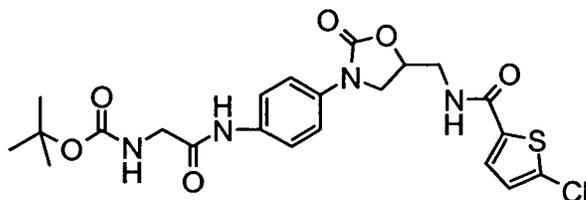
HPLC (Methode 3): rt (%) = 2.99 (100).

IC<sub>50</sub>: 2 μM

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

### **Beispiel 152**

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



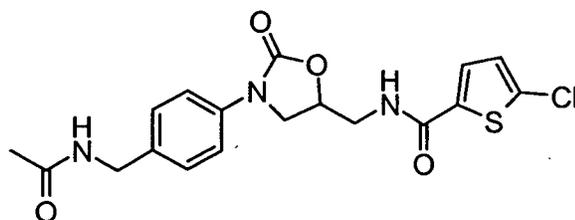
Zu einer Lösung von 751 mg (4.3 mmol) Boc-Glycin, 870 mg (6.4 mmol) HOBT (1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H<sub>2</sub>O), 1790 mg (4.7 mmol) HBTU [O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat] und 1.41 ml (12.9 mmol) *N*-Methylmorpholin in 15 ml DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) werden bei 0°C 754 mg (2.1 mmol) *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 149) gegeben. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit Wasser verdünnt wird. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 894 mg (79.7 % der Theorie);

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 526 (M+NH<sub>4</sub>, 100);

15 HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.17 (97).

### **Beispiel 153**

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



20 Eine Mischung von 30 mg (0.082 mmol) *N*-({3-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 148) in 1.5 ml absolutem THF und 1.0 ml absolutem Dichlormethan, 0.02 ml absolutem Pyridin wird bei 0°C mit Acetanhydrid (0.015 ml,

0.164 mmol) versetzt. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusetzen von Ether und Kristallisation wird das Produkt gewonnen. Ausbeute: 30 mg (87 % der Theorie),

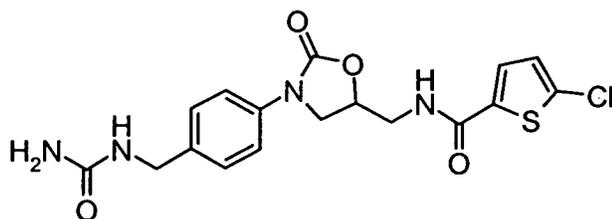
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 408 (M+H, 18), 305 (85);

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

5  $IC_{50}$ : 0.6  $\mu$ M

#### **Beispiel 154**

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



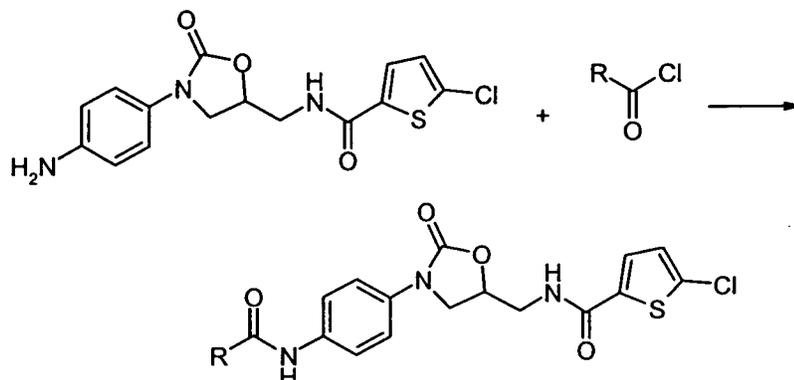
10 Zu einer Mischung von 30 mg (0.082 mmol) *N*-{[3-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 148) in 1.0 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 0.19 ml (0.82 mmol) Trimethylsilylisocyanat getropft. Es wird über Nacht gerührt, bevor nach Zusatz von Ether das Produkt durch Filtration gewonnen wird. Ausbeute: 21.1 mg (52 % der Theorie),

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

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

$IC_{50}$ : 1.3  $\mu$ M

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



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

10 Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 155**

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

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

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

IC<sub>50</sub>: 1.2 μM

**Beispiel 156**

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

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

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

IC<sub>50</sub>: 1.3 µM

**Beispiel 157**

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

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

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

IC<sub>50</sub>: 0.73 µM

**Beispiel 158**

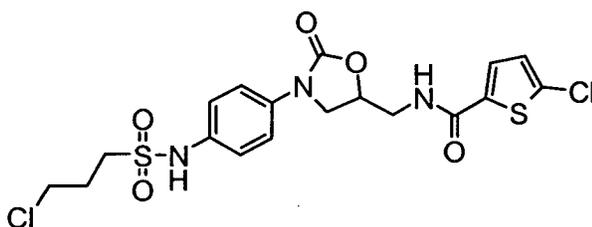
10 **N-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3,5-dimethyl-4-isoxazolcarboxamid**

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

IC<sub>50</sub>: 0.46 µM

**Beispiel 159**

15 **5-Chloro-N-{[3-(4-[(3-chloropropyl)sulfonyl]amino}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid**



Zu einer eisgekühlten Lösung von 26.4 mg (0.15 mmol) 3-Chloro-1-propansulfonsäurechlorid und 0.03 ml (0.2 mmol) Triethylamin in 3.5 ml absolutem Dichlormethan werden 35 mg (0.1 mmol) N-  
 20 **{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid** (aus Beispiel 149) gegeben. Nach 30 min wird die Eiskühlung entfernt und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor 150 mg (ca. 5.5 eq) PS-Trisamine (Argonaut Technologies) und 0.5 ml Dichlormethan zugesetzt werden. Die Suspension wird 2 h leicht gerührt, filtriert (das Harz wird mit Dichlormethan/Methanol nachgewaschen) und das Filtrat eingengt. Das Produkt wird durch präparative RP-HPLC gereinigt. Ausbeute: 19.6 mg (40 % der Theorie),

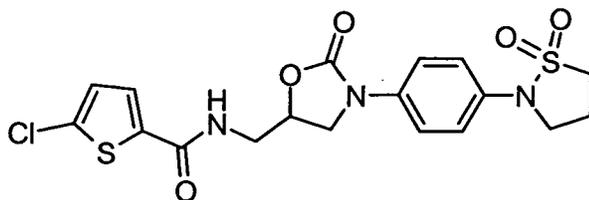
LC-MS:  $m/z$  (%) = 492 (M+H, 100);

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

$IC_{50}$ : 1.7  $\mu$ M

### Beispiel 160

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



- Eine Mischung aus 13.5 mg (0.027 mmol) 5-Chloro-*N*-{[3-(4-{{(3-chloropropyl)sulfonyl}amino}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel  
 10 159) und 7.6 mg (0.055 mmol) Kaliumcarbonat in 0.2 ml DMF wird 2 h auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird durch präparative Dünnschichtchromatographie (Silicagel, Dichlormethan/Methanol, 95:5) gereinigt. Ausbeute: 1.8 mg (14.4 % der Theorie),

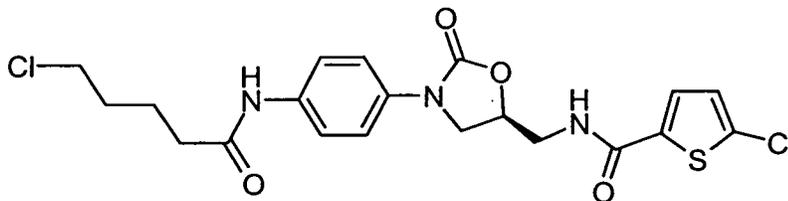
- 15 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 456 (M+H, 15), 412 (100);

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

$IC_{50}$ : 0.14  $\mu$ M

### Beispiel 161

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

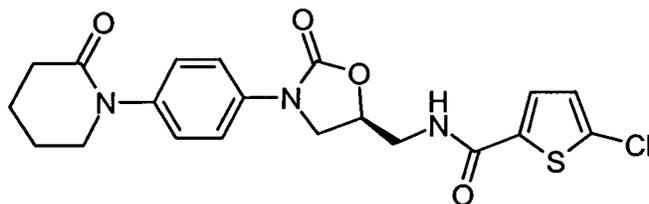


0.5 g (1.29 mmol) N-{{{(5S)-3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 149) werden in 27 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 0.2 g (1,29 mmol) 5-Chlorvaleriansäurechlorid sowie 0.395 ml (2.83 mmol) Triethylamin versetzt. Man dampft den Ansatz im Vakuum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

Smp.: 211°C.

### **Beispiel 162**

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



10

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

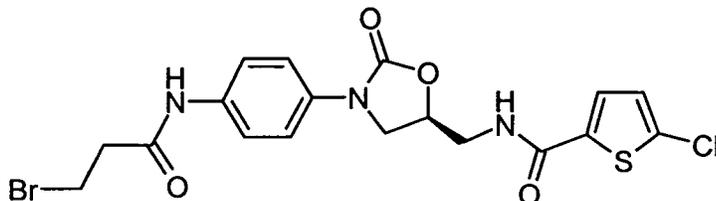
Smp.: 205°C;

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

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

**Beispiel 163**

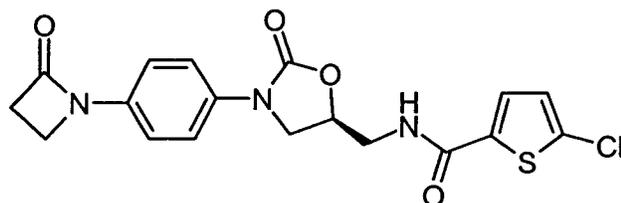
**5-Chloro-N-(((5S)-3-[4-[(3-bromopropionyl)amino]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



5 wird in analoger Weise aus Beispiel 149 erhalten.

**Beispiel 164**

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



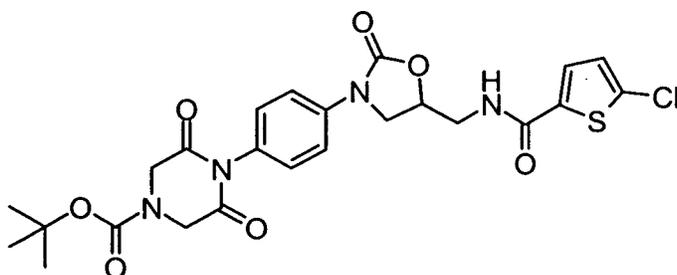
10 wird in analoger Weise durch Cyclisierung der offenkettigen Bromopropionylverbindung aus Beispiel 163 mittels NaH/DMSO erhalten.

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

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

**Beispiel 165**

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



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

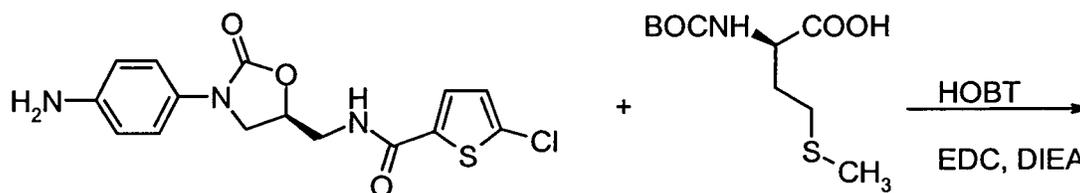
10 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 571 (M+Na, 82), 493 (100);

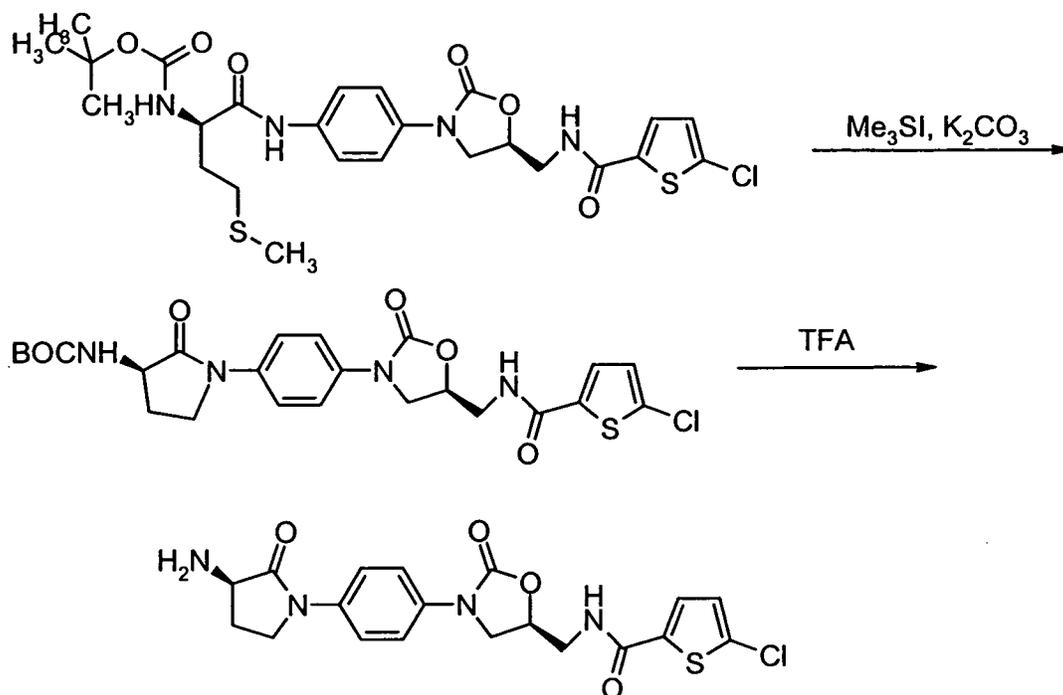
HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 4.39 (90).

$IC_{50}$ : 2  $\mu$ M

### **Beispiel 166**

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





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

- 5 429 mg (1.72 mmol) N-BOC-D-Methionin, 605 mg (1.72 mmol) N-[(5S)-3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid, und 527 mg (3.44 mmol) HOBT-Hydrat werden in 35 ml DMF gelöst, mit 660 mg (3.441 mmol) EDCI Hydrochlorid und anschließend tropfenweise mit 689 mg (5.334 mmol) N-Ethyl-diisopropylamin versetzt. Man rührt bei Raumtemperatur zwei Tage lang. Die erhaltene Suspension wird abgesaugt und der Rückstand mit DMF gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit etwas Kieselgel versetzt, im Vakuum eingedampft und auf Kieselgel mit einem Toluol -> T10EE7 - Gradienten chromatographiert. Man erhält 170 mg (17% d.Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt von 183°C.
- 10

$R_f$  ( $\text{SiO}_2$ , Toluol/Essigester=1:1):0.2.

- $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$ =1.4 (s,1H,BOC), 1.88-1.95 (m,2H), 2.08 (s,3H,SMe), 2.4-2.5 (m,2H, teilweise verdeckt durch DMSO), 3.6 (m,2H), 3.8 (m,1H), 4.15 (m,2H), 4.8 (m,1H), 7.2 (1H, thiophen), 7.42 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.6 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.7 (d, 1H, thiophen), 8.95 (t,1H,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 9.93 (bs,1H,NH).
- 15

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

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

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.4 (s, 1H, BOC), 1.88-2.05 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 3H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.1-4.25 (m, 1H), 4.25-4.45 (m, 1H), 4.75-4.95 (m, 1H), 7.15 (1H, thiophen), 7.25 (d, 1H), 7.52 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.65 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.65 (d, 1H, thiophen), 9.0 (breites s, 1H).

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

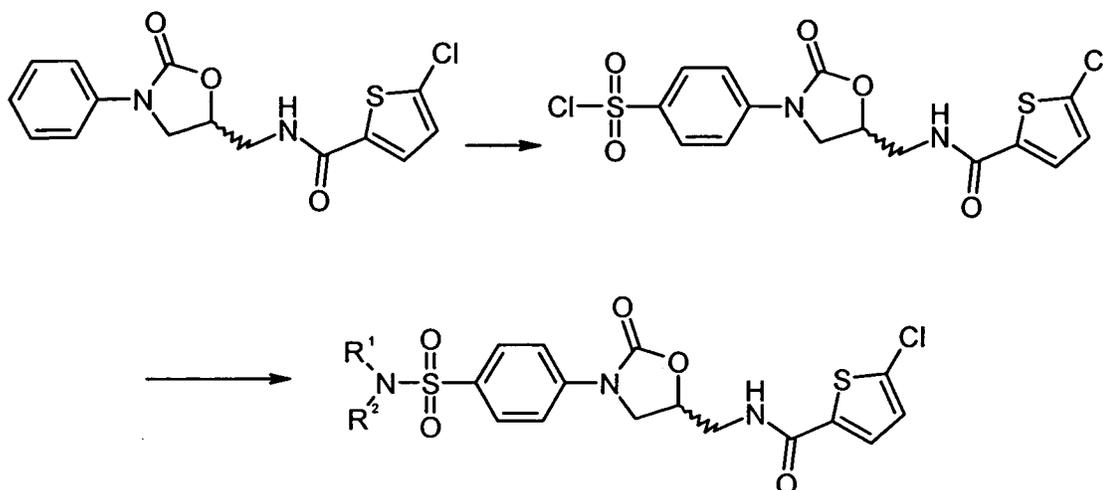
Man suspendiert 97 mg (0.181 mmol) tert-butyl (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrrolidinylcarbamat in 4 ml Methylenchlorid, gibt 1.5 ml Trifluoressigsäure hinzu und rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur. Anschließend wird im Vakuum eingedampft und auf einer RP-HPLC gereinigt (Acetonitril/Wasser/0.1%TFA-Gradient). Man erhält nach Eindampfen der betreffenden Fraktion 29 mg (37% d.Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt von 241°C (Zers.).

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, EtOH/TEA=17:1) 0.19.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.92-2.2 (m, 1H), 2.4-2.55 (m, 1H, teilweise verdeckt durch DMSO-peak), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.75-3.95 (m, 3H), 4.1-4.3 (m, 2H), 4.75-4.9 (m, 1H), 7.2 (1H, thiophen), 7.58 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.7 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.68 (d, 1H, thiophen), 8.4 (breites s, 3H, NH<sub>3</sub>), 8.9 (t, 1H, NHCO).

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

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



Zu Chlorsulfonsäure (12 eq.) wird unter Argon bei 5°C 5-Chloro-N-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 96) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 2 h gerührt und anschließend auf Eiswasser gegeben. Der ausfallende  
 5 Niederschlag wird filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

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

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

### **Beispiel 167**

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

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

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

IC<sub>50</sub>: 0.5 μM

**Beispiel 168****5-Chloro-N-[(3-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**MS (ESI): m/z (%) = 499 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster;

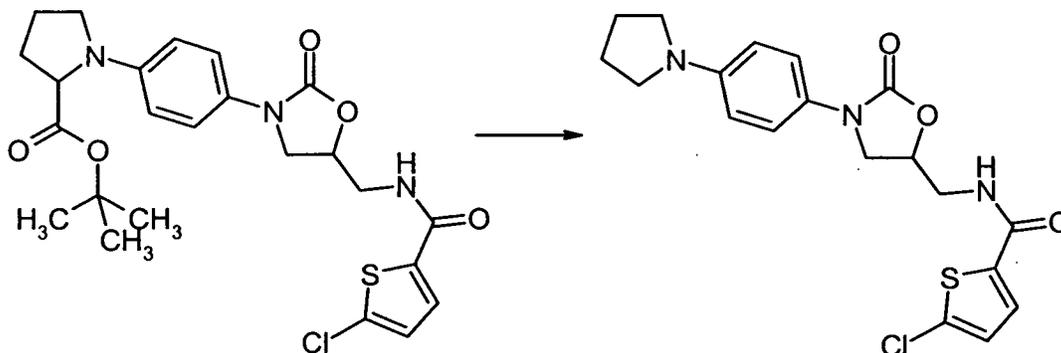
5 HPLC (Methode 2): rt (%) = 3.3 (100).

**Beispiel 169****5-Chloro-N-[(2-oxo-3-[4-(1-piperidinylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**MS (ESI): m/z (%) = 484 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster;

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

**Beispiel 170****5-Chloro-N-[(3-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**MS (ESI): m/z (%) = 500 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster;

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

**Beispiel 171****5-Chloro-N-[(2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

780 mg (1.54 mmol) tert.-Butyl-1-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}prolinat werden in 6 ml Dichlormethan und 9 ml Trifluoressigsäure gelöst und das Gemisch wird zwei Tage lang bei 40°C gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und mit Ether und 2 N Natronlauge verrührt. Die wässrige Phase wird eingeeengt und mit  
 5 Ether und 2 N Salzsäure verrührt. Die organische Phase dieser Extraktion wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH/konz. wässr. NH<sub>3</sub>-Lsg. = 100/1/0.1 bis 20/1/0.1).

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

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

10 HPLC (Methode 4): rt = 3.81 min.

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

[1] Säule: Kromasil C18, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.01 M HClO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: -> 0.5 min 98%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A

15 [2] Säule: Kromasil C18 60\*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.01 M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: -> 0.5 min 90%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A

[3] Säule: Kromasil C18 60\*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.005 M HClO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: -> 0.5 min 98%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A

20 [4] Säule: Symmetry C18 2.1x150 mm, Säulenofen: 50°C, Fluss = 0.6 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.6 g 30%ige HCl/l Wasser, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: 0.0 min 90%A -> 4.0 min 10%A ->9 min 10%A

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

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 ml min<sup>-1</sup>, Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A -> 4 min 90% A -> 6 min 90% A

25 [6] MHZ-2P, Instrument Micromass Platform LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A -> 4 min 90% A -> 6 min 90% A

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

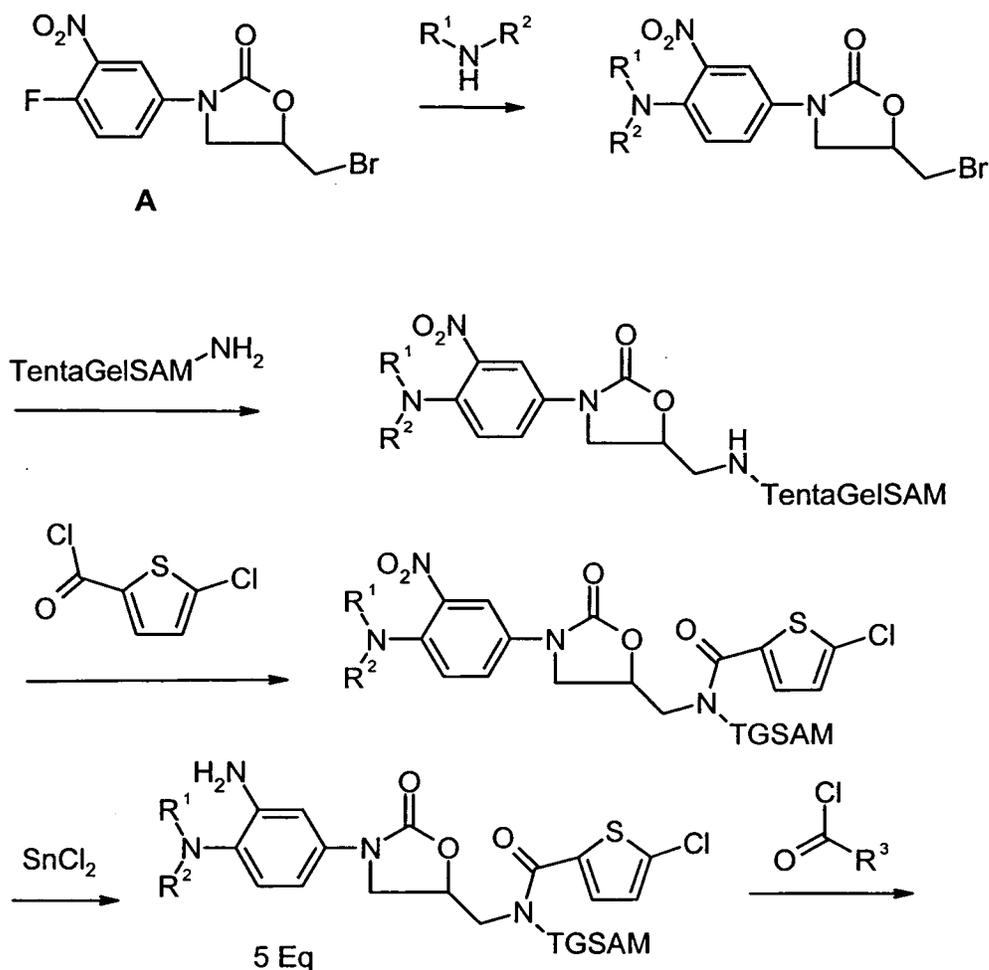
Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu$ m, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5% A -> 1 min 5% A -> 5 min 90% A -> 6 min 90% A

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

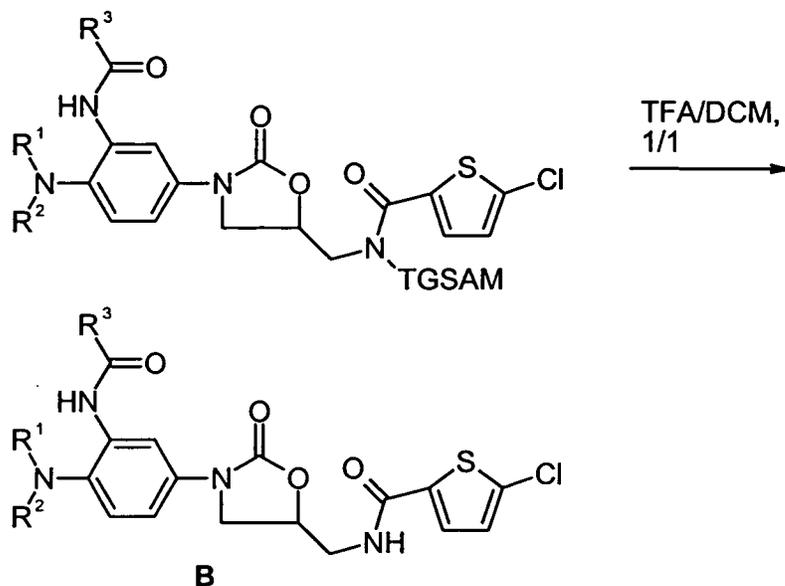
Umsetzungen mit unterschiedlichen harzgebundenen Produkten fanden in einem Satz von getrennten Reaktionsgefäßen statt.

5-(Brommethyl)-3-(4-fluor-3-nitrophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on A (dargestellt aus  
10 Epibromhydrin und 4-Fluor-3-nitrophenylisocyanat mit LiBr/Bu<sub>3</sub>PO in Xylol analog US 4128654, Bsp.2) (1,20 g, 3,75 mmol) und Ethyldiisoproylamin (DIEA, 1,91 ml, 4,13 mmol) wurden in DMSO (70 ml) gelöst, mit einem sekundären Amin (1,1 eq, Aminkomponente 1) versetzt und 5 h bei 55°C umgesetzt. Zu dieser Lösung wurde  
15 TentaGel SAM Harz (5,00 g, 0,25 mmol/g) gegeben und 48 h bei 75°C reagiert. Das Harz wurde filtriert und wiederholt mit Methanol (MeOH), Dimethylformamid (DMF), MeOH, Dichlormethan (DCM) und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz (5,00 g) wurde in Dichlormethan (80 ml) suspendiert, mit DIEA (10 eq) und 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid [hergestellt durch Reaktion von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (5 eq) und  
20 1-Chlor-1-Dimethylamino-2-methylpropen (5 eq) in DCM (20 ml) bei Raumtemperatur für 15 Minuten] versetzt und 5 h bei Raumtemperatur reagiert. Das erhaltene Harz wurde filtriert und wiederholt mit MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Anschließend wurde das Harz in DMF/Wasser (v/v 9:2, 80 ml) suspendiert, mit SnCl<sub>2</sub>\*2H<sub>2</sub>O (5 eq) versetzt und 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Das Harz wurde wiederum wiederholt mit MeOH, DMF, Wasser, MeOH, DCM und  
25 Diethylether gewaschen und getrocknet. Dieses Harz wurde in DCM suspendiert, mit DIEA (10 eq) und bei 0°C mit einem Säurechlorid (5 eq Säurederivat 1) versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht reagiert. Carbonsäuren wurden vor der Umsetzung durch Reaktion mit 1-Dimethylamino-1-chlor-2-methylpropen (1 eq, bezogen auf die Carbonsäure) in DCM bei Raumtemperatur für 15 min in die korrespondierenden  
30 Säurechloride überführt. Das Harz wurde wiederholt mit DMF, Wasser, DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Im Falle der Verwendung von Fmoc-

geschützten Aminosäuren als Säurederivat 1 wurde die Fmoc-Schutzgruppe im letzten Reaktionsschritt durch Umsetzung mit Piperidin/DMF (v/v, 1/4) bei Raumtemperatur für 15 Minuten abgespalten und das Harz mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Die Produkte wurden anschließend mit Trifluoressigsäure (TFA)/DCM (v/v, 1/1) von der festen Phase gespalten, das Harz wurde abfiltriert und die Reaktionslösungen wurden eingedampft. Die Rohprodukte wurden über Kieselgel filtriert (DCM/MeOH, 9:1) und eingedampft um einen Satz von Produkten **B** zu erhalten.



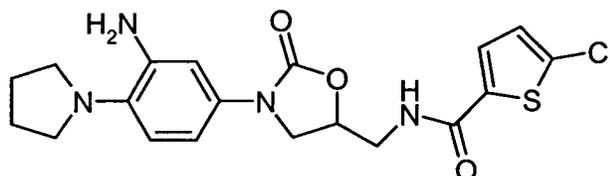
10



Durch festphasenunterstützte Synthese hergestellte Verbindungen:

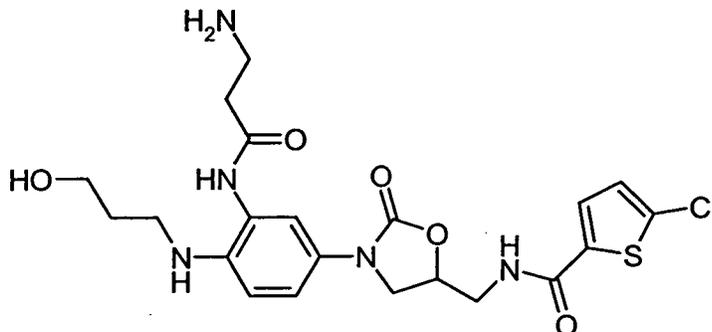
**Beispiel 172**

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



- 10 Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 5 g (1,25 mmol) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Reduktion mit  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  erhaltene Anilin wurde ohne weiteren Acylierungsschritt von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Das Rohprodukt wurde zwischen Ethylacetat und  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung verteilt, die organische Phase wurde mit  $\text{NaCl}$  ausgesalzen, dekantiert und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Vakuum-Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat, 3:1 – 1:2) gereinigt.

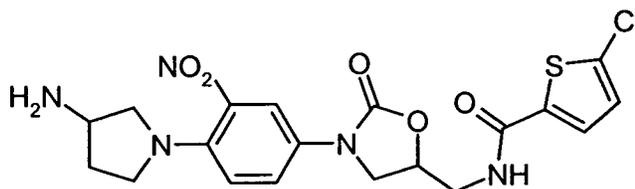
- 15  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.95 – 2.08, br, 4 H; 3.15-3.30, br, 4 H; 3.65-3.81, m, 2 H; 3.89, ddd, 1H; 4.05, dd, 1 H; 4.81, dddd, 1 H; 6.46, dd, 1 H; 6.72, dd, 1 H; 6.90, dd, 1 H; 6.99, dd, 1 H; 7.03, dd, 1 H; 7.29, d, 1 H.

**Beispiel 173****N-[(3-{3-(β-Alanyl-amino)-4-[(3-hydroxypropyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid**

- 5 Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 5 g (1,25 mmol) TentaGel SAM Harz mit Azetidin als Aminderivat 1 und Fmoc-β-Alanin als Säurederivat 1 umgesetzt. Das nach der Abspaltung erhaltene Rohprodukt wurde 48 h in Methanol bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.
- 10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 2.31, tt, 2 H; 3.36, t, 2 H; 3.54, t, 2 H; 3.62, t, 2 H; 3.72, dd, 1 H; 3.79, dd, 1 H; 4.01, dd, 1 H; 4.29, dd, 2 H; 4.43, t, 2 H; 4.85–4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 4.48 – 7.55, m, 2 H; 7.61, d, 1 H; 7.84, d, 1 H.

**Beispiel 174**

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

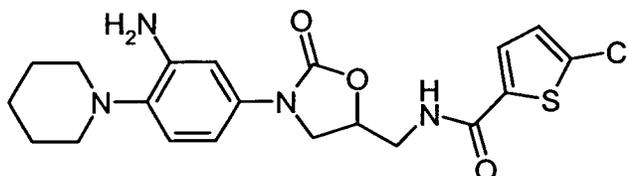


- Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32,5 μmol) TentaGel SAM Harz mit *tert*-Butyl 3-pyrrolidinylcarbamate als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Acylierung mit 5-Chlorthiophencarbonsäure erhaltene Nitrobenzolderivat
- 20 wurde von der festen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

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OH}$ ): 2.07-2.17, m, 1 H; 2.39-2.49, m, 1 H; 3.21-3.40, m, 2 H; 3.45, dd, 1 H; 3.50-3.60, m, 1 H; 3.67, dd, 1 H; 3.76, dd, 1 H; 3.88-4.00, m, 2 H; 4.14 - 4.21, t, 1 H; 4.85 - 4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 7.11, d, 1 H; 7.52, d, 1 H; 7.66, dd, 1 H; 7.93, d, 1 H.

### **Beispiel 175**

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

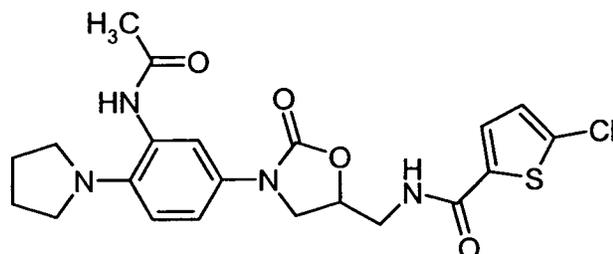


- 10 Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32,5  $\mu\text{mol}$ ) TentaGel SAM Harz mit Piperidin als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Reduktion erhaltene Anilin wurde ohne weiteren Acylierungsschritt von der festen Phase abgespalten und eingedampft.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

- 15  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OH}$ ): 1.65-1.75, m, 2 H; 1.84-1.95, m, 4 H; 3.20-3.28, m, 4 H; 3.68, dd, 1 H; 3.73, dd, 1H; 3.90, dd, 1 H; 4.17, dd, 1 H; 4.80-4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.05, dd, 1 H; 7.30-7.38, m, 2H; 7.50, d, 1 H.

### **Beispiel 176**

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



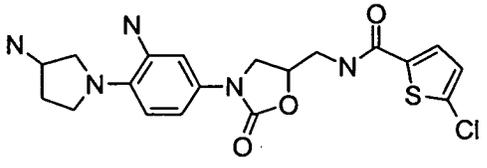
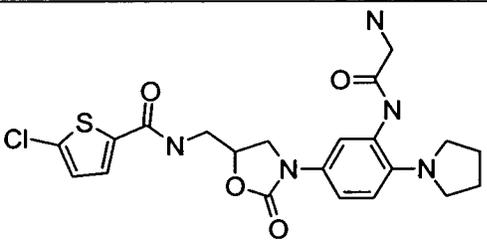
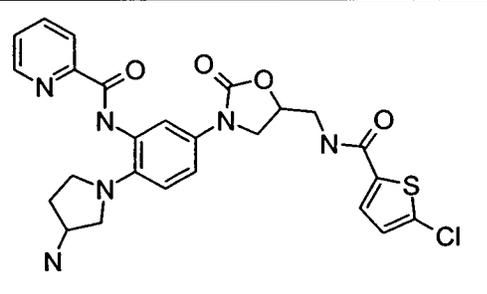
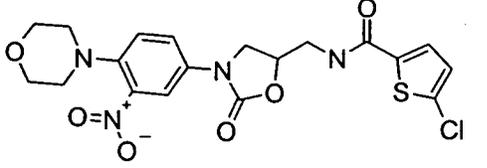
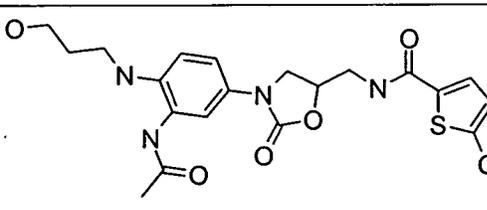
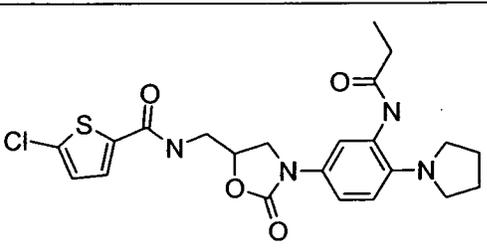
- 20 Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32,5  $\mu\text{mol}$ ) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat 1 und Acetylchlorid als Säurederivat 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde zwischen Ethylacetat und  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung verteilt, die organische Phase wurde mit  $\text{NaCl}$  ausgesalzen, dekantiert und zur Trockene  
1680

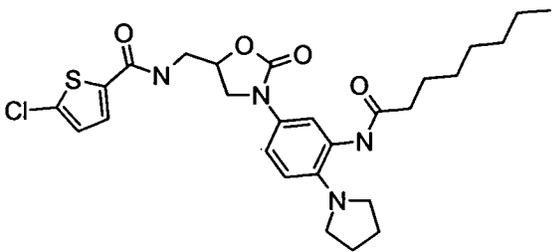
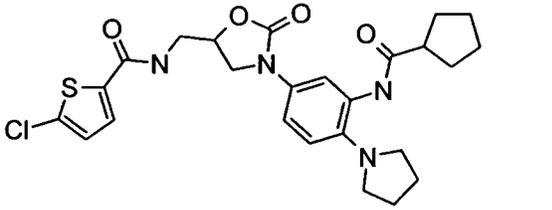
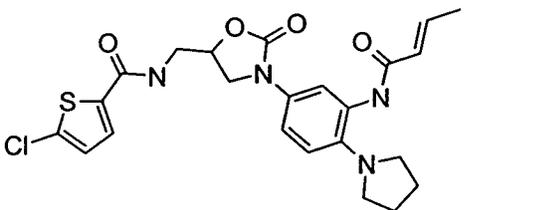
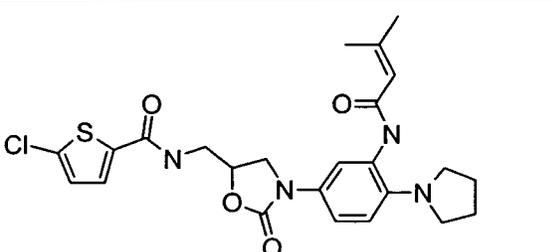
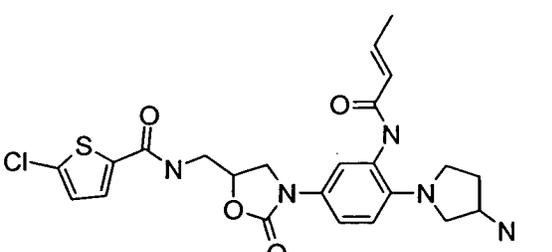
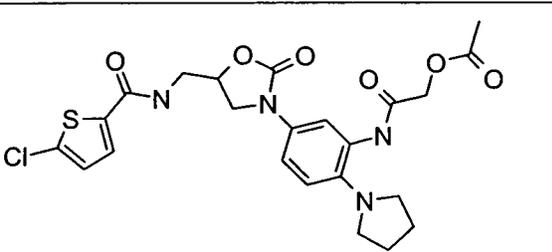
eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Vakuum-Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat, 1:1-0:1) gereinigt.

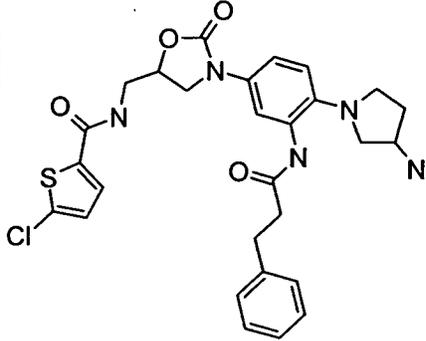
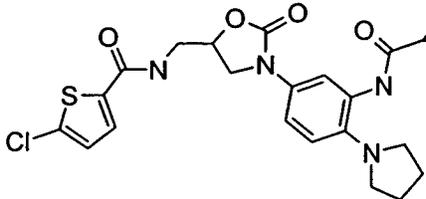
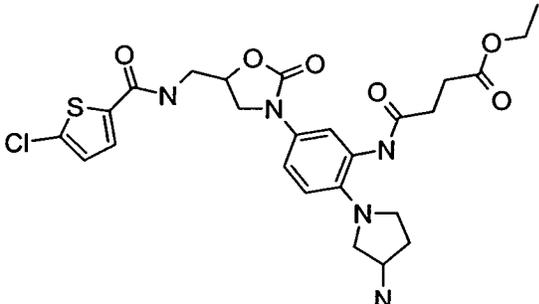
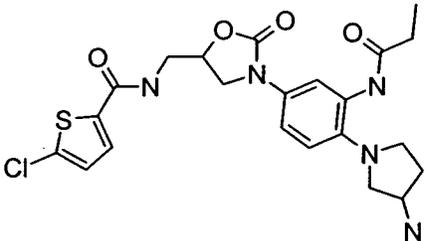
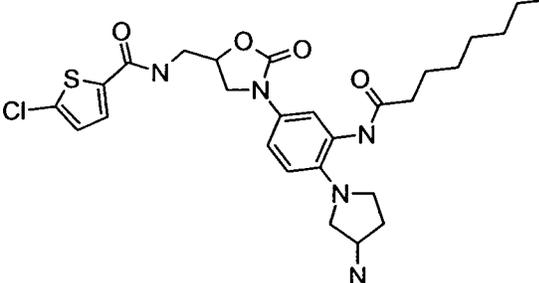
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OH): 1.93 – 2.03, br, 4 H; 2.16, s, 3 H; 3.20-3.30, br, 4 H; 3.70, d, 2 H; 3.86, dd, 1H; 4.10, dd, 1 H; 4.14, dd, 1 H; 4.80-4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.07, d, 1 H; 7.31, dd, 1 H; 7.51, d, 1 H; 7.60, d, 1 H.

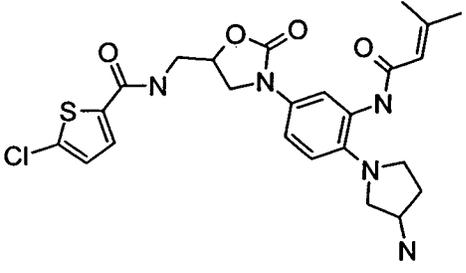
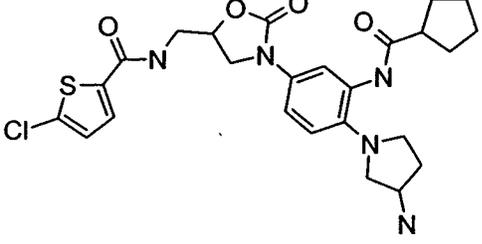
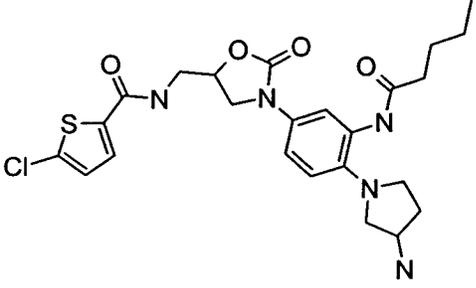
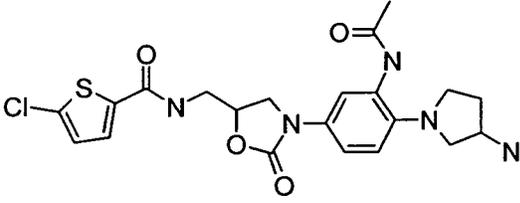
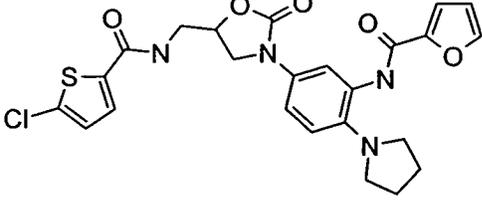
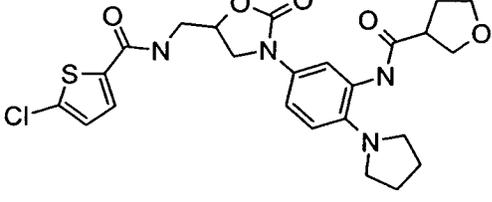
Analog zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

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

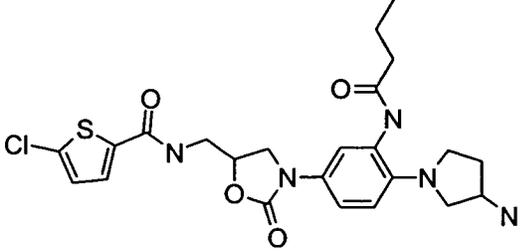
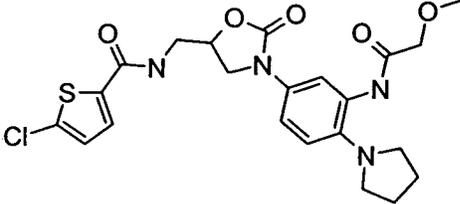
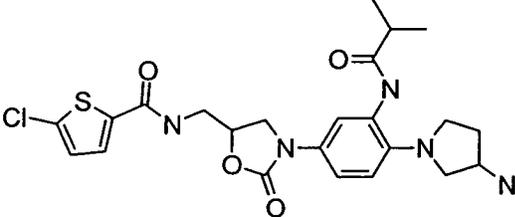
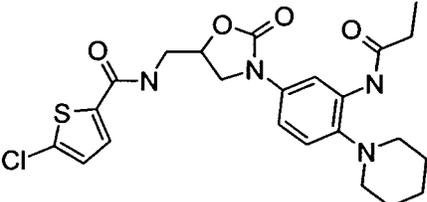
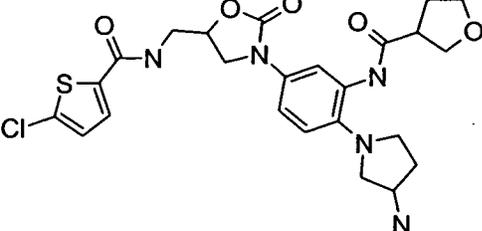
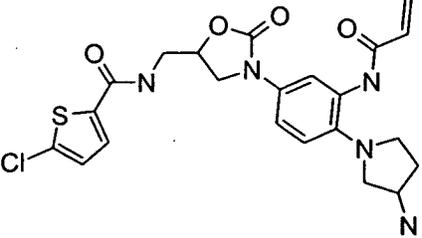
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
181		2,16	83
182		2,31	93,3
183		2,7	100
184		3,91	51
185		2,72	75,2
186		3,17	46

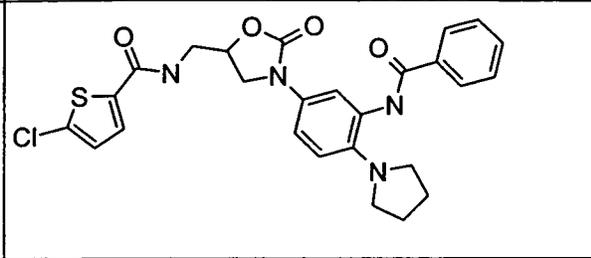
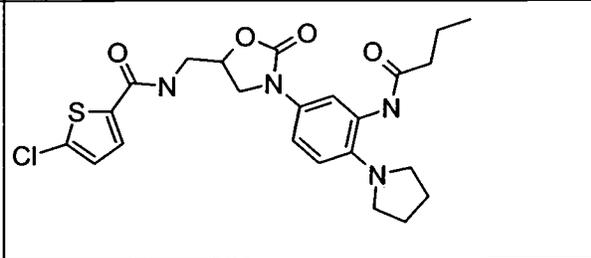
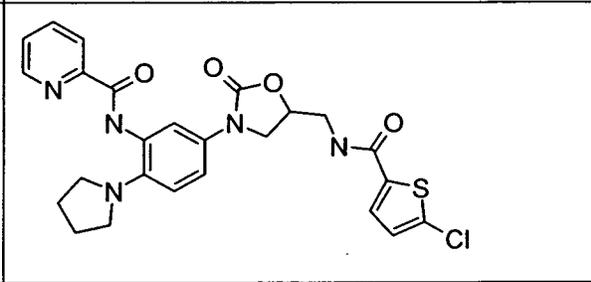
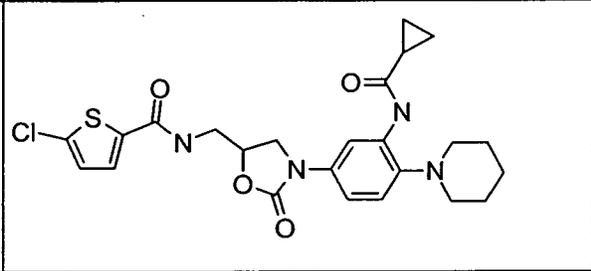
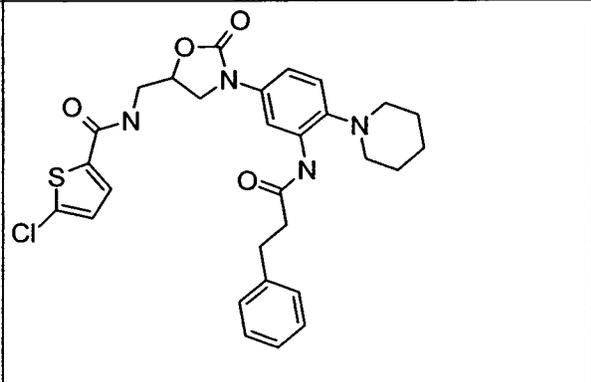
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
187		4,61	50,2
188		3,89	56,6
189		3,37	52,9
190		3,6	63,9
191		2,52	70,1
192		3,52	46,6

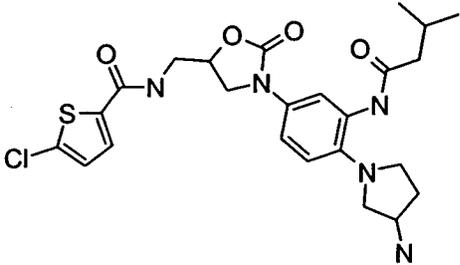
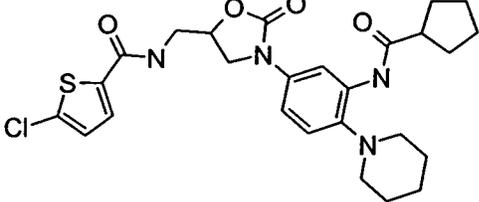
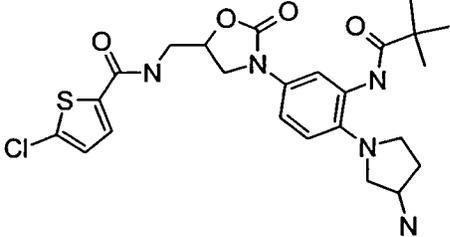
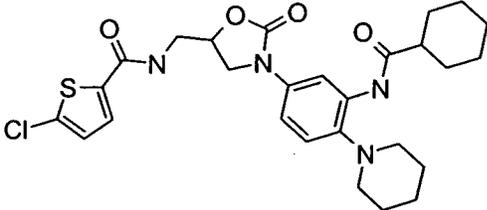
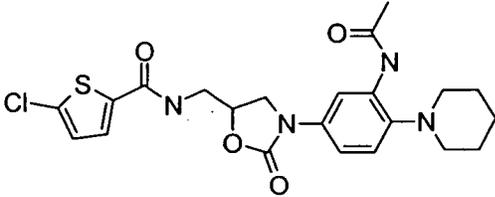
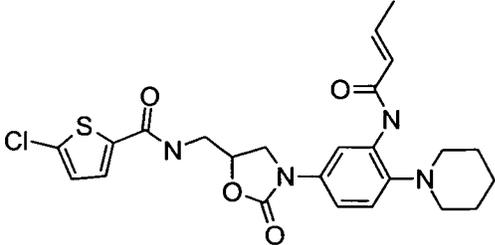
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
193		2,87	50,1
194		3,25	71,1
195		2,66	67
196		2,4	52,1
197		3,13	48,9

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

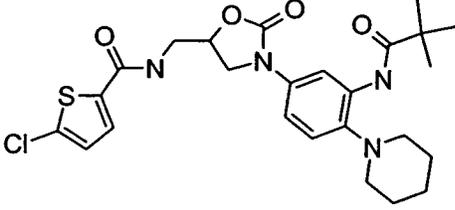
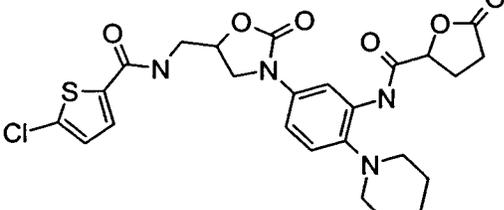
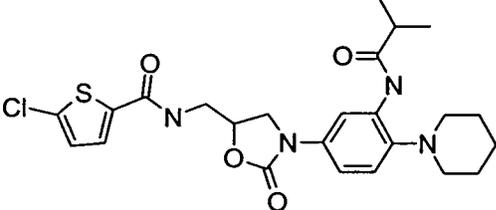
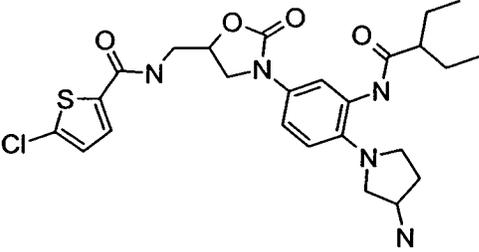
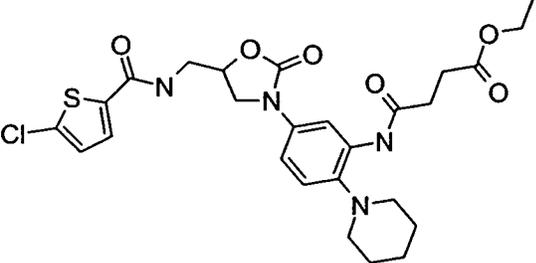
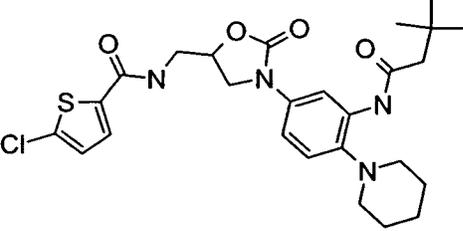
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
204		2,55	88,2
205		2,44	68,6
206		2,86	71,8
207		2,8	63,6
208		2,41	77

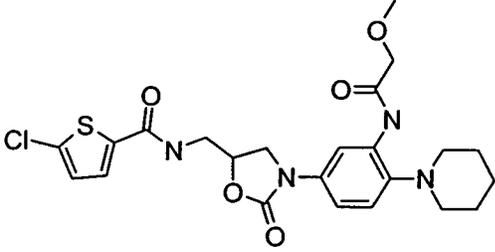
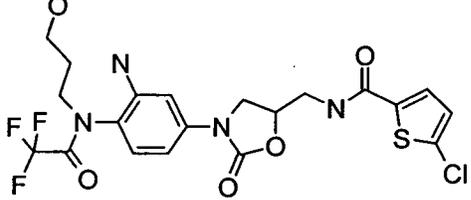
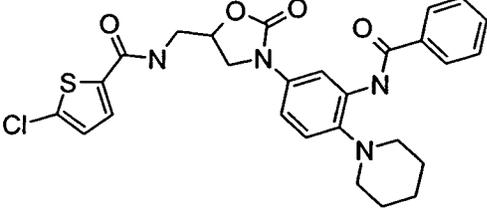
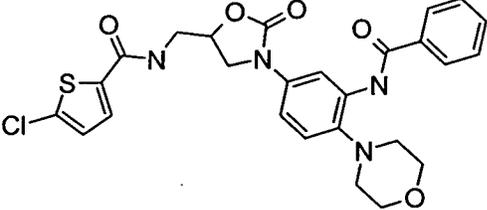
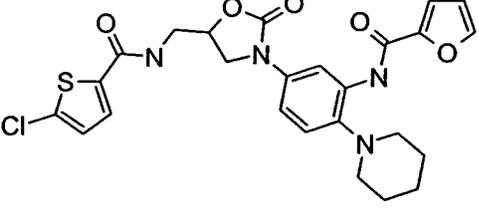
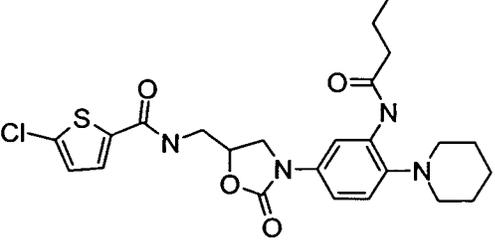
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
209		2,56	67,9
210		3,67	78,4
211		2,54	69,8
212		3,84	59,2
213		2,41	67,8
214		2,41	75,4

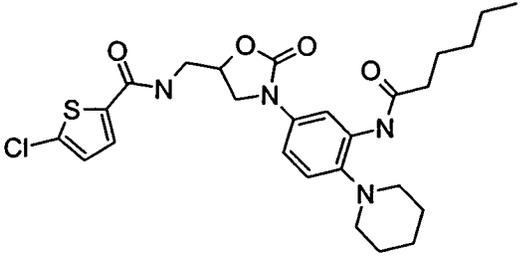
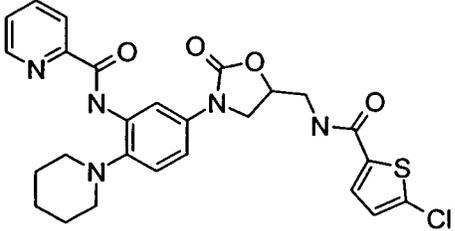
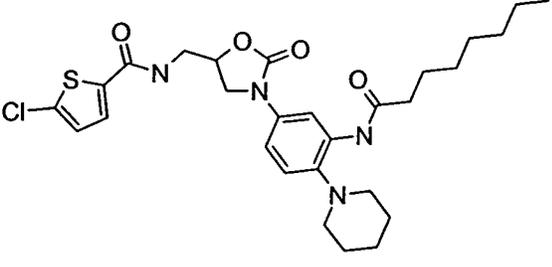
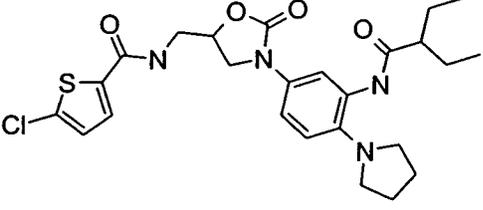
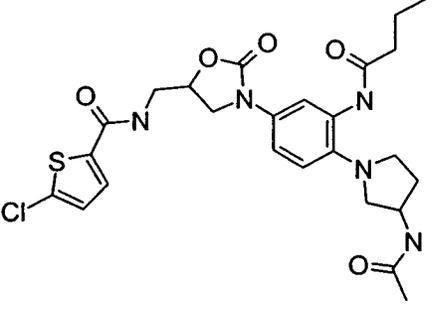
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
215		4,01	81,3
216		3,46	49,5
217		4,4	60,2
218		3,79	70,9
219		4,57	51,5

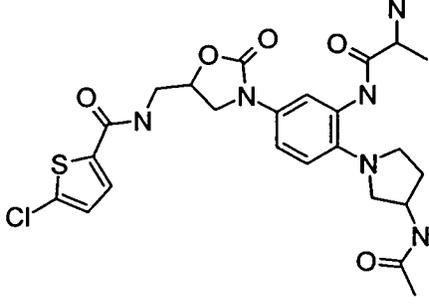
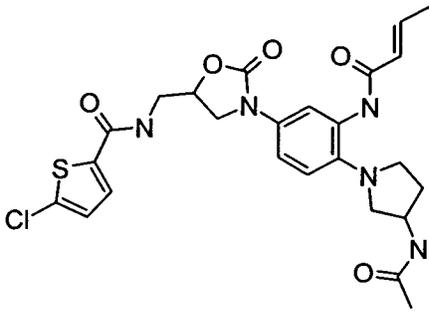
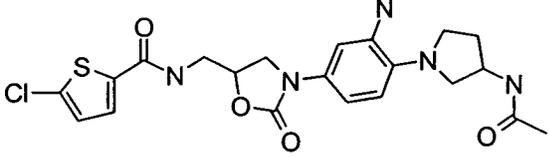
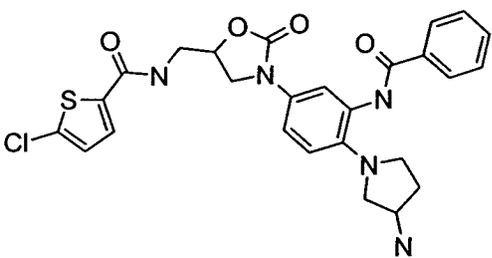
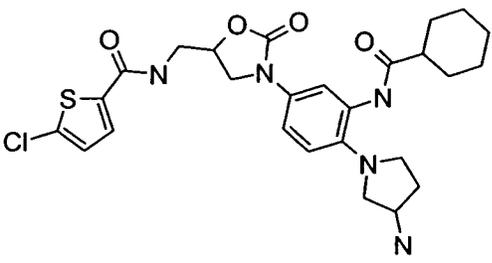
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
220		2,68	100
221		4,53	63,5
222		2,66	89,2
223		4,76	69,3
224		3,45	77,4
225		3,97	63,2

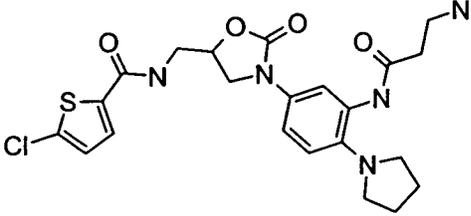
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
226		3,94	61,4
227		4,15	66,3
228		4,41	55,1
229		2,83	41,1
230		2,7	83
231		4,39	64,2

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
232		4,85	74,9
233		4,17	41
234		4,21	61,8
235		2,75	100
236		3,94	50
237		4,65	75,8

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

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

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

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

- Alle Produkte der festphasenunterstützten Synthese wurden mittels LC-MS charakterisiert. Dazu wurde standardmäßig folgendes Trennsystem verwendet: HP 1100 mit UV-Detektor (208 – 400 nm), 40°C Ofentemperatur, Waters-Symmetry C18 Säule (50 mm x 2.1 mm, 3,5 µm), Laufmittel
- 5 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

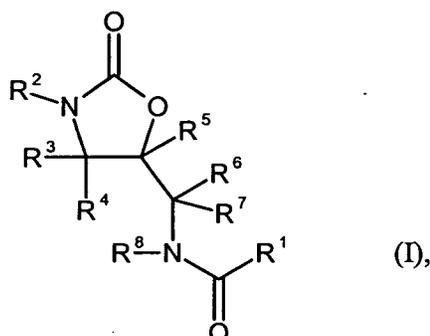
Der Nachweis der Substanzen erfolgte mittels eines Micromass Quattro LCZ MS, Ionisierung: ESI positiv/negativ.

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

**Patentansprüche**

1. Kombination enthaltend

A) eine Verbindung der Formel (I)



5 in welcher

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

R<sup>2</sup> für D-A- steht:

wobei:

10 der Rest „A“ für Phenylen steht;

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

der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoffatom eine Carbonylgruppe besitzt und

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

wobei

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

20

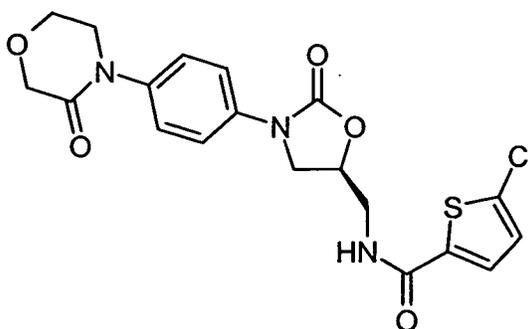
$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  für Wasserstoff stehen,

oder eines ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze

und

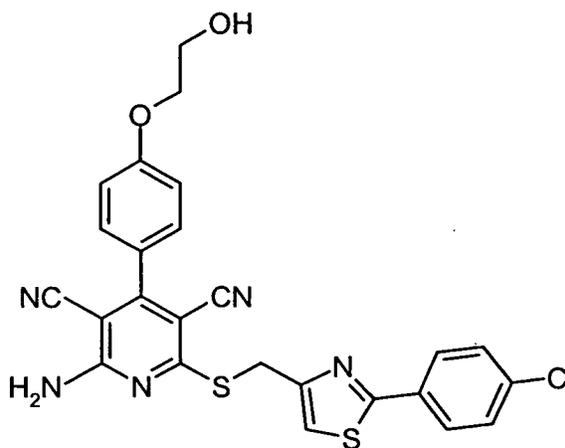
B) ein Antiarrhythmikum.

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



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

- 10 3. Kombination gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung B) ein Adenosin A1 Agonist ist.
4. Kombination gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung B) 2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-3,5-pyridindicarbonitril der Formel



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

5. Verfahren zur Herstellung einer Kombinationen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man ein oder mehrere Oxazolidinone der Formel (I) und ein oder mehrere Antiarrhythmika in geeigneter Weise kombiniert oder herrichtet.
- 5 6. Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
7. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Wirkstoffe.
8. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Kombination gemäß einem Ansprüche 1 bis 4  
10 sowie ein oder mehrere pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe.
9. Verwendung einer Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und/oder thromboembolischen Komplikationen.
10. Verwendung von Kombinationen der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines  
15 Arzneimittels zur Verhinderung oder Behandlung von kardiogenen Thromboembolien und Vorbeugung, Reduktion oder Terminierung von Arrhythmien.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/009204

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61K31/538 A61K31/4439 A61P9/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61K

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/47919 A1 (BAYER AG [DE]; STRAUB ALEXANDER [DE]; LAMPE THOMAS [DE]; POHLMANN JENS) 5 July 2001 (2001-07-05) cited in the application the whole document claims 4,9 page 14, line 8 - line 11	1-10
Y	WO 03/053441 A (BAYER AG [DE]; ROSENRETER ULRICH [DE]; KRAEMER THOMAS [DE]; SHIMADA M) 3 July 2003 (2003-07-03) cited in the application the whole document page 4, line 16 - line 19 claims 1,7	1-10
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 December 2006

Date of mailing of the international search report

21/12/2006

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

Giacobbe, Simone

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/009204

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GILLIGAN DAVID M ET AL: "The management of atrial fibrillation" AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE, vol. 101, no. 4, 1996, pages 413-421, XP002410708 ISSN: 0002-9343 Figure on p. 418 col. 2 page 418, column 2, line 15 - page 420, column 1, paragraph 2 page 419, column 2, line 7	1-10
T	KUBITZA DAGMAR ET AL: "Novel factor Xa inhibitors for prevention and treatment of thromboembolic diseases." EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS. AUG 2006, vol. 15, no. 8, August 2006 (2006-08), pages 843-855, XP002410709 ISSN: 1744-7658 table 1	1-10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/009204

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0147919	A1	05-07-2001	AT 289605 T 15-03-2005
			AU 775126 B2 15-07-2004
			AU 2841401 A 09-07-2001
			AU 2004218729 A1 04-11-2004
			BG 106825 A 28-02-2003
			BR 0017050 A 05-11-2002
			CA 2396561 A1 05-07-2001
			CN 1434822 A 06-08-2003
			CN 1772751 A 17-05-2006
			CZ 20022202 A3 13-11-2002
			DE 19962924 A1 05-07-2001
			EE 200200341 A 15-10-2003
			EP 1261606 A1 04-12-2002
			ES 2237497 T3 01-08-2005
			HR 20020617 A2 31-12-2004
			HU 0203902 A2 28-03-2003
			JP 2003519141 T 17-06-2003
			JP 2005068164 A 17-03-2005
			MA 25646 A1 31-12-2002
			MX PA02006241 A 28-01-2003
			NO 20023043 A 14-08-2002
			NZ 519730 A 25-02-2005
			NZ 537058 A 28-04-2006
			PL 355665 A1 04-05-2004
			PT 1261606 T 29-07-2005
			SK 9082002 A3 01-04-2003
			TR 200201636 T2 21-10-2002
			TR 200401314 T2 23-08-2004
			TW 226330 B 11-01-2005
			UA 73339 C2 15-10-2002
			US 2003153610 A1 14-08-2003
			ZA 200204188 A 27-05-2003
			WO 03053441
BR 0214870 A 28-12-2004			
CA 2469586 A1 03-07-2003			
CN 1617721 A 18-05-2005			
EP 1455785 A1 15-09-2004			
HR 20040618 A2 30-06-2005			
HU 0402264 A2 28-02-2005			
JP 2005516022 T 02-06-2005			
MA 26348 A1 01-10-2004			
MX PA04005624 A 06-12-2004			
US 2006217373 A1 28-09-2006			
US 2005227972 A1 13-10-2005			

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61K31/538 A61K31/4439 A61P9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 01/47919 A1 (BAYER AG [DE]; STRAUB ALEXANDER [DE]; LAMPE THOMAS [DE]; POHLMANN JENS) 5. Juli 2001 (2001-07-05) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument Ansprüche 4,9 Seite 14, Zeile 8 - Zeile 11	1-10
Y	WO 03/053441 A (BAYER AG [DE]; ROSENRETER ULRICH [DE]; KRAEMER THOMAS [DE]; SHIMADA M) 3. Juli 2003 (2003-07-03) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument Seite 4, Zeile 16 - Zeile 19 Ansprüche 1,7	1-10
	-/--	



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

"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Dezember 2006

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21/12/2006

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

Giacobbe, Simone

## C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	GILLIGAN DAVID M ET AL: "The management of atrial fibrillation" AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE, Bd. 101, Nr. 4, 1996, Seiten 413-421, XP002410708 ISSN: 0002-9343 Figure on p. 418 col. 2 Seite 418, Spalte 2, Zeile 15 - Seite 420, Spalte 1, Absatz 2 Seite 419, Spalte 2, Zeile 7	1-10
T	KUBITZA DAGMAR ET AL: "Novel factor Xa inhibitors for prevention and treatment of thromboembolic diseases." EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS. AUG 2006, Bd. 15, Nr. 8, August 2006 (2006-08), Seiten 843-855, XP002410709 ISSN: 1744-7658 Tabelle 1	1-10

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/009204

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0147919	A1	05-07-2001	AT 289605 T 15-03-2005
			AU 775126 B2 15-07-2004
			AU 2841401 A 09-07-2001
			AU 2004218729 A1 04-11-2004
			BG 106825 A 28-02-2003
			BR 0017050 A 05-11-2002
			CA 2396561 A1 05-07-2001
			CN 1434822 A 06-08-2003
			CN 1772751 A 17-05-2006
			CZ 20022202 A3 13-11-2002
			DE 19962924 A1 05-07-2001
			EE 200200341 A 15-10-2003
			EP 1261606 A1 04-12-2002
			ES 2237497 T3 01-08-2005
			HR 20020617 A2 31-12-2004
			HU 0203902 A2 28-03-2003
			JP 2003519141 T 17-06-2003
			JP 2005068164 A 17-03-2005
			MA 25646 A1 31-12-2002
			MX PA02006241 A 28-01-2003
			NO 20023043 A 14-08-2002
			NZ 519730 A 25-02-2005
			NZ 537058 A 28-04-2006
			PL 355665 A1 04-05-2004
			PT 1261606 T 29-07-2005
			SK 9082002 A3 01-04-2003
			TR 200201636 T2 21-10-2002
			TR 200401314 T2 23-08-2004
			TW 226330 B 11-01-2005
			UA 73339 C2 15-10-2002
			US 2003153610 A1 14-08-2003
			ZA 200204188 A 27-05-2003
			WO 03053441
BR 0214870 A 28-12-2004			
CA 2469586 A1 03-07-2003			
CN 1617721 A 18-05-2005			
EP 1455785 A1 15-09-2004			
HR 20040618 A2 30-06-2005			
HU 0402264 A2 28-02-2005			
JP 2005516022 T 02-06-2005			
MA 26348 A1 01-10-2004			
MX PA04005624 A 06-12-2004			
US 2006217373 A1 28-09-2006			
US 2005227972 A1 13-10-2005			

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



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

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2007/039132 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:  
C07D 413/14 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/009202

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2005 047 564.7 4. Oktober 2005 (04.10.2005) DE  
10 2005 047 563.9 4. Oktober 2005 (04.10.2005) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GRUNENBERG,  
Alfons [DE/DE]; Gneisenaustrasse 15, 41539 Dormagen  
(DE). LENZ, Jana [DE/DE]; In den Gärtlesäckern 36,  
70771 Leinfelden-Echterdingen (DE). BRAUN, Ger-  
hard, Arnold [DE/DE]; Erzbergerplatz 8, 50733 Köln  
(DE). KEIL, Birgit [DE/DE]; Sudetenstrasse 36, 40231  
Düsseldorf (DE). THOMAS, Christian, R. [DE/DE];  
Falkenberg 28, 42113 Wuppertal (DE).

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

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

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

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
entgegen

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

(54) Title: NOVEL POLYMORPHOUS FORM AND THE AMORPHOUS FORM OF 5-CHLORO-N-({ (5S)-2-OXO-3-[4-(3-OXO-4-MORPHOLINYL)-PHENYL]-1,3-OXAZOLIDINE-5-YL}-METHYL)-2-THIOPHENE CARBOXAMIDE

(54) Bezeichnung: NEUE POLYMORPHE FORM UND DIE AMORPHE FORM VON 5-CHLOR-N- ( { ( 5 S ) - 2-OXO-3-[4-(3-OXO-4-MORPHOLINYL) - PHENYL] -1,3-OXAZOLIDIN-5-YL} -METHYL) -2- THIOPHENCARBOXAMID

(57) Abstract: The invention relates to a novel polymorphous form and the amorphous form of 5-chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidine-5-yl}-methyl)-2-thiophene carboxamide, methods for the production thereof, medicaments containing the same, and the use thereof for fighting diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue polymorphe Form und die amorphe Form von 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid, Verfahren zu deren Herstellung, diese enthaltende Arzneimittel sowie deren Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.



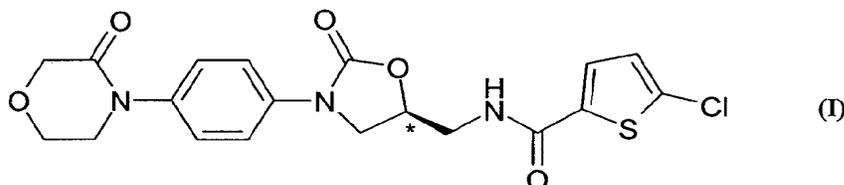
WO 2007/039132 A1

- 1 -

**Neue polymorphe Form und die amorphe Form von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid**

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue polymorphe Form und die amorphe Form von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophen-  
 5 carboxamid, Verfahren zu deren Herstellung, diese enthaltende Arzneimittel sowie deren Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

Die Verbindung 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid ist aus WO 01/47949 und WO 2004/060887 bekannt und entspricht der Formel (I):



10

Die Verbindung der Formel (I) ist ein niedermolekularer, oral applizierbarer Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa, der zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von verschiedenen thromboembolischen Erkrankungen eingesetzt werden kann (siehe hierzu WO 01/47919, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist), insbesondere von  
 15 Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorischen ischämischen Attacken, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen.

Die Verbindung der Formel (I) lässt sich wie in WO 01/47949 und WO 2004/060887 beschrieben  
 20 herstellen. Dabei wird die Verbindung der Formel (I) in einer Kristallmodifikation erhalten, die im Folgenden als Modifikation I bezeichnet wird. Modifikation I hat einen Schmelzpunkt von 230°C und ein charakteristisches Röntgendiffraktogramm, IR-Spektrum, Raman-Spektrum, FIR-Spektrum und NIR-Spektrum (Tab. 1-6, Abb. 1-6). Es wurde nun gefunden, dass Modifikation I im Vergleich zur Modifikation II eine um den Faktor 4 geringere Löslichkeit aufweist.

25 Überraschenderweise wurden zwei weitere Modifikationen, ein Hydrat, ein NMP-Solvat und eine Einschlussverbindung mit THF der Verbindung der Formel (I) gefunden. Die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II schmilzt bei etwa 203°C bzw. hat einen Umwandlungspunkt von etwa 195°C, die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation III hat einen Umwandlungspunkt

von etwa 127°C. Das Hydrat enthält etwa 4 % Wasser, das NMP-Solvat enthält 18,5 % N-Methylpyrrolidon und die Einschlussverbindung mit THF etwa 5-7 % Tetrahydrofuran.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II. Durch den erfindungsgemäßen Einsatz der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II wird  
5 sichergestellt, dass eine im Vergleich zur bekannten Modifikation höhere Löslichkeit erreicht wird.

Modifikation II der Verbindung der Formel (I) hat im Vergleich zu Modifikation I, Modifikation III, der Hydratform, dem NMP-Solvat und der Einschlussverbindung mit THF ein klar unterscheidbares Röntgendiffraktogramm, IR-Spektrum, NIR-Spektrum, FIR-Spektrum und Raman-Spektrum (Abb. 2-6). Die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II schmilzt bei  
10 203°C bzw. wandelt sich bei etwa 195°C um und ist damit klar unterscheidbar von Modifikation I (Schmelzpunkt 230°C) und Modifikation III (Umwandlungspunkt etwa 127°C). Im Gegensatz zu diesen lösungsmittelfreien Formen weisen das Hydrat der Verbindung der Formel (I), das NMP-Solvat der Verbindung der Formel (I) und die Einschlussverbindung mit THF der Verbindung der Formel (I) Masseverluste bei der thermogravimetrischen Analyse (TGA) von 4 %, 18,5 % bzw. 5-7  
15 % auf (Abb. 1).

Es ist allgemein bekannt, dass kristalline polymorphe Formen eine schlechtere Wasserlöslichkeit aufweisen als die amorphe Form. Dies führt zu einer geringeren Bioverfügbarkeit im Vergleich zur amorphen Form.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist weiterhin die Verbindung der Formel (I) in amorpher  
20 Form. Durch den erfindungsgemäßen Einsatz der Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form wird sichergestellt, dass eine maximale Bioverfügbarkeit erreicht wird.

Die amorphe Form der Verbindung der Formel (I) hat ein charakteristisches Röntgendiffraktogramm, NIR-Spektrum, FIR-Spektrum und Raman-Spektrum (Abb. 8-12). Die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form hat eine Glasumwandlungstemperatur von etwa  
25 83°C (DSC, Abb. 7).

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form wird in pharmazeutischen Formulierungen in hoher Reinheit eingesetzt. Aus Stabilitätsgründen enthält eine pharmazeutische Formulierung hauptsächlich die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form und keine größeren Anteile einer  
30 anderen Form wie beispielsweise einer anderen Modifikation oder eines Solvates der Verbindung der Formel (I). Bevorzugt enthält das Arzneimittel mehr als 90 Gewichtsprozent, besonders bevorzugt mehr als 95 Gewichtsprozent der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form bezogen auf die Gesamtmenge der enthaltenen Verbindung der Formel (I).

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise von thromboembolischen Erkrankungen und/oder thromboembolischen Komplikationen.

- 5 Zu den „thromboembolischen Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung zählen insbesondere Erkrankungen wie Herzinfarkt mit ST-Segment-Erhöhung (STEMI) und ohne ST-Segment-Erhöhung (non-STEMI), stabile Angina Pectoris, instabile Angina Pectoris, Reokklusionen und Restenosen nach Koronarinterventionen wie Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien, tiefe venöse Thrombosen und Nierenvenen-
- 10 thrombosen, transitorische ischämische Attacken sowie thrombotischer und thromboembolischer Hirnschlag.

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

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

- Außerdem kommt die erfindungsgemäße Verbindung auch für die Prophylaxe und/oder Behandlung von atherosklerotischen Gefäßerkrankungen und entzündlichen Erkrankungen wie rheumatische Erkrankungen des Bewegungsapparats in Betracht, darüber hinaus ebenso für die Prophylaxe und/oder Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung. Außerdem kann die erfindungsgemäße Verbindung zur
- 25 Inhibition des Tumorwachstums und der Metastasenbildung, bei Mikroangiopathien, altersbedingter Makula-Degeneration, diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie und anderen mikrovaskulären Erkrankungen sowie zur Prävention und Behandlung thromboembolischer Komplikationen, wie beispielsweise venöser Thromboembolien, bei Tumorpatienten, insbesondere solchen, die sich größeren chirurgischen Eingriffen oder einer Chemo- oder Radiotherapie unterziehen,
- 30 eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann darüber hinaus auch zur Verhinderung von Koagulation *ex vivo* eingesetzt werden, z.B. zur Konservierung von Blut- und Plasmaprodukten, zur Reinigung/Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln und Geräten, zur

- 4 -

Beschichtung künstlicher Oberflächen von *in vivo* oder *ex vivo* eingesetzten medizinischen Hilfsmitteln und Geräten oder bei biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor  
5 genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder  
10 Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer antikoagulatorisch wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation *in vitro*, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine antikoagulatorisch wirksame Menge der erfindungsgemäßen Verbindung zugegeben wird.  
15

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend die erfindungsgemäße Verbindung und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:

- 20 • Lipidsenker, insbesondere HMG-CoA-(3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A)-Reduktase-Inhibitoren;
- Koronartherapeutika/Vasodilatoren, insbesondere ACE-(Angiotensin-Converting-Enzyme)-Inhibitoren; AII-(Angiotensin II)-Rezeptor-Antagonisten;  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten; alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten; Diuretika; Calciumkanal-Blocker; Substanzen, die eine Erhöhung  
25 von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) bewirken, wie beispielsweise Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase;
- Plasminogen-Aktivatoren (Thrombolytika/Fibrinolytika) und die Thrombolyse/Fibrinolyse steigernde Verbindungen wie Inhibitoren des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI-Inhibitoren) oder Inhibitoren des Thrombin-aktivierten Fibrinolyse-Inhibitors (TAFI-Inhibitoren);
- 30 • antikoagulatorisch wirksame Substanzen (Antikoagulantien);

- 5 -

- plättchenaggregationshemmende Substanzen (Plättchenaggregationshemmer, Thrombozytenaggregationshemmer);
- sowie Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten (Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten).

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die die erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

10 Für diese Applikationswege kann die erfindungsgemäße Verbindung in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäß Verbindung schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, die die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Suspensionen oder Aerosole.

20 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Suspensionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

25 Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

30 Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale Applikation.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole),  
5 Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

10 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und  
15 zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über  
20 den Tag zu verteilen.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in einem inerten Lösungsmittel gelöst und der Wirkstoff durch Zugabe eines Fällungsmittels bei einer Temperatur zwischen 0°C und 80°C, bevorzugt von 20 bis 25°C, gefällt wird. Der Niederschlag  
25 wird isoliert und getrocknet. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in einem inerten Lösungsmittel gelöst und, bevorzugt bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei einer Temperatur von 30°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels, bis zum vollständigen  
30 Verdampfen des Lösungsmittels und Auskristallisieren des Wirkstoffs gelagert wird. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, indem die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form in einem wasserfreien inerten Lösungsmittel suspendiert und bis zum Erreichen des gewünschten

Umwandlungsgrads, insbesondere bis zur quantitativen Umwandlung, in die Modifikation II gerührt oder geschüttelt wird. Das erhaltene Kristallisat wird isoliert und getrocknet. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich niedrigere Alkohole wie beispielsweise Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol, sec-Butanol, iso-Butanol, 1-Pentanol, oder Ketone wie Aceton, 5 oder Alkane wie n-Pentan, Cyclopentan, n-Hexan, Cyclohexan, oder Tetrahydrofuran, oder Acetonitril, oder Toluol, oder Ethylacetat, oder 1,4-Dioxan, oder Gemische der genannten Lösungsmittel, oder Gemische der genannten Lösungsmittel mit Wasser. Bevorzugt sind Aceton, Tetrahydrofuran, 1-Pentanol oder Gemische der genannten Lösungsmittel. Als Fällungsmittel 10 eignen sich inerte, wasserfreie Lösungsmittel, in denen der Wirkstoff schwer löslich ist, wie z. B. n-Heptan, Cyclohexan oder Toluol. Bevorzugt ist n-Heptan.

Bevorzugt wird die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II hergestellt, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in Aceton oder Tetrahydrofuran gelöst und der Wirkstoff durch Zugabe von n-Heptan bei einer Temperatur zwischen 0 und 80°C, bevorzugt bei 15 einer Temperatur von 20 bis 25°C, gefällt wird. Der Niederschlag wird isoliert und getrocknet. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Ebenfalls bevorzugt wird die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II hergestellt, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in 1,4-Dioxan gelöst wird und bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei einer Temperatur von 30°C bis zur Rückflusstemperatur des 20 Lösungsmittels, beispielsweise 50°C, bis zum vollständigen Verdampfen des Lösungsmittels und Auskristallisieren des Wirkstoffs gelagert wird. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Ebenfalls bevorzugt wird die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II hergestellt, indem die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form in einem inerten wasserfreien Lösungsmittel 25 suspendiert und bis zum Erreichen des gewünschten Umwandlungsgrads in die Modifikation II bei einer Temperatur von 20 bis 25°C gerührt oder geschüttelt wird. Das erhaltene Kristallisat wird isoliert und getrocknet. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form, in dem die Verbindung der Formel (I) in einer kristallinen Form 30 durchgeschmolzen und anschließend schnell abgekühlt wird. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form.

Bevorzugt wird die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form hergestellt, indem die Verbindung der Formel (I) in einer kristallinen Form bei einer Temperatur von mindestens 230°C,

insbesondere bei einer Temperatur von 240 bis 250°C, durchgeschmolzen und anschließend schnell abgekühlt wird. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form.

Von den kristallinen Formen Modifikation I, II und III werden dabei vorzugsweise Modifikation I oder II eingesetzt, insbesondere Modifikation I.

- 5 Durch das schnelle Abkühlen wird die Temperatur der Verbindung (I) vorzugsweise auf oder in die Nähe der Raumtemperatur gebracht, beispielsweise auf eine Temperatur von etwa 15 bis 30°C, insbesondere von etwa 20 bis 25°C. Das schnelle Abkühlen erfolgt vorzugsweise innerhalb weniger Sekunden, beispielsweise innerhalb von etwa 5 Sekunden. Zum schnellen Abkühlen wird vorzugsweise Schockkühlung eingesetzt.
- 10 Die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation III kann hergestellt werden, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise Aceton, gelöst wird. Die Lösung wird mit Wasser versetzt und bei Raumtemperatur stengelassen, bis das Lösungsmittel vollständig verdunstet ist. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation III.
- 15 Das Hydrat der Verbindung der Formel (I) kann hergestellt werden, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in Ethanol:Wasser (1:1) gelöst wird. Die Lösung wird bei einer Temperatur von etwa -20°C gelagert, bis das Lösungsmittel verdunstet ist. Man erhält so das Hydrat der Verbindung der Formel (I).

- Das NMP-Solvat der Verbindung der Formel (I) kann hergestellt werden, indem die Verbindung
- 20 der Formel (I) in der Modifikation I in 1-Methyl-2-Pyrrolidon suspendiert und bei Raumtemperatur gerührt wird. Nach 2 Tagen wird filtriert und das Produkt getrocknet. Man erhält so das NMP-Solvat der Verbindung der Formel (I) mit einem NMP-Anteil von 18,5 Gewichtsprozenten.

- Die Einschlussverbindung mit THF der Verbindung der Formel (I) kann hergestellt werden, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in Tetrahydrofuran gelöst wird. Die Lösung
- 25 wird bei Raumtemperatur gelagert, bis das Lösungsmittel verdunstet ist. Man erhält so die Einschlussverbindung mit THF der Verbindung der Formel (I).

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

### Ausführungsbeispiele

Die Thermogramme wurden unter Verwendung eines Differential Scanning Calorimeters DSC 7 bzw. Pyris-1 und Thermogravimetric Analyser TGA 7 der Fa. Perkin-Elmer erhalten. Die Röntgendiffraktogramme wurden in einem Stoe-Transmissionsdiffraktometer registriert. Die IR-, FIR-,  
5 NIR- und Raman-Spektren wurden mit Fourier-IR-Spektrometern IFS 66v (IR, FIR), IFS 28/N (NIR) und RFS 100 (Raman) der Fa. Bruker aufgenommen.

#### Beispiel 1: 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I

Die Herstellung der Modifikation I der Titelverbindung ist in WO 01/47949 und WO 2004/060887  
10 beschrieben.

#### Beispiel 2: Herstellung von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation II

##### Beispiel 2.1

208 g Chlorthiophencarbonsäure wurden in 1100 ml Toluol suspendiert und auf 75 bis 80°C  
15 erhitzt. Bei dieser Temperatur wurden innerhalb von 2 h 112 ml Thionylchlorid zugetropft. Die entstandene Reaktionslösung wurde bis zum Ende der Gasentwicklung weitere 2 h nachgerührt. Dabei wurde die Innentemperatur in 5°-Schritten auf 100-110°C erhöht. Das Gemisch wurde abgekühlt und die Lösung des Säurechlorids am Rotationsverdampfer eingeengt.

350 g Oxamin-Hydrochlorid wurden in 2450 ml NMP suspendiert, mit 385 ml Triethylamin  
20 versetzt und 15 min gerührt. Das Gemisch wurde auf 10°C gekühlt, mit der Lösung aus dem Säurechlorid und 70 ml Toluol versetzt und gerührt. Zu der Suspension wurden 350 ml Leitungswasser gegeben und auf 82°C erhitzt. Nach Filtration wurde der Wirkstoff mit 3,5 l Wasser gefällt und 2 h nachgerührt. Trocknung bei 70°C im Vakuum.

##### Beispiel 2.2

25 Ca. 200 mg 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 80 ml Tetrahydrofuran heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert und halbiert. Eine Hälfte wurde bei Raumtemperatur mit n-Heptan versetzt, bis der Wirkstoffausfiel. Der Rückstand wurde abfiltriert und bei Raumtemperatur getrocknet. Er wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der  
30 Modifikation II.

## Beispiel 2.3

Ca. 200 mg 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 40 ml 1-Pentanol heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert und halbiert. Ein Hälfte wurde mit n-Heptan versetzt, bis der Wirkstoffausfiel. Der Rückstand wurde abfiltriert und bei Raumtemperatur getrocknet. Er wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation II.

## Beispiel 2.4

Ca. 200 mg 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 40 ml 1,4-Dioxan heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert und halbiert. Eine Hälfte wurde bei 50°C im Trockenschrank gelagert, bis das Lösungsmittel verdampft war. Der Rückstand wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation II.

## Beispiel 2.5

Ca. 50 mg 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der amorphen Form, hergestellt durch Durchschmelzen auf der Kofler-Heizbank bei ca. 240°C und anschließende Schockkühlung auf Raumtemperatur, wurden in ca. 2 ml Ethanol suspendiert und 0,5 h bei 25°C gerührt. Das Kristallisat wurde isoliert und getrocknet. Der Rückstand wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation II.

## Beispiel 2.6

Ca. 100 mg 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 50 ml Aceton heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert und im Eisbad mit n-Heptan versetzt, bis der Wirkstoff ausfiel. Der Rückstand wurde abfiltriert und bei Raumtemperatur getrocknet. Er wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation II.

**Beispiel 3: Herstellung von 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation III**

Ca. 120 mg 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 50 ml Aceton heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert, mit ca. 50 ml Wasser versetzt und bei Raumtemperatur stehengelassen, bis

das Lösungsmittel verdunstet war. Der Rückstand wurde thermoanalytisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation III.

**Beispiel 4: Herstellung des Hydrats von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid**

- 5 Ca. 400 mg 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 60 ml Ethanol:Wasser (1:1) heiß gelöst und filtriert. Ein Teil der Lösung wurde im Gefrierschrank bei einer Temperatur von etwa -20°C gelagert, bis das Lösungsmittel verdunstet war. Der Rückstand entsprach dem Hydrat der Titelverbindung.

10 **Beispiel 5: Herstellung des NMP-Solvates von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid**

- Ca. 3,5 g von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon suspendiert und bei Raumtemperatur gerührt. Nach einigen Stunden wurden noch ca. 20 ml NMP zugegeben. Nach zwei Tagen wurde die Suspension abgesaugt und der Rückstand bei Raumtemperatur getrocknet. Der Rückstand wurde thermoanalytisch untersucht und entsprach dem NMP-Solvat der Titelverbindung mit einem NMP-Anteil von 18,5 Gewichtsprozenten.

**Beispiel 6: Herstellung der Einschlussverbindung mit THF von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid**

- 20 Ca. 400 mg 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 50 ml Tetrahydrofuran heiß gelöst und filtriert. Ein Teil der Lösung wurde bei Raumtemperatur gelagert, bis das Lösungsmittel verdunstet war. Der Rückstand wurde thermoanalytisch untersucht und entsprach der Einschlussverbindung mit THF der Titelverbindung.

25 **Tab. 1: Differential Scanning Calorimetry und Thermogravimetrie**

	Modifi- kation I	Modifi- kation II	Modifi- kation III	Hydrat	NMP- Solvat	ESV Toluol
Schmelzpunkt [°C]	230	203	-	-	-	-
Umwandlungspunkt [°C]	-	ca. 192	ca. 127	-	-	-
Masseverlust [Gew.-%]	0,1	0,1	<0,5	ca. 4	18,5	5-7

Tab. 2: Röntgendiffraktometrie

Reflexe					
Modifikation I [2 Theta]	Modifikation II [2 Theta]	Modifikation III [2 Theta]	Hydrat [2 Theta]	NMP-Solvat [2 Theta]	ESV mit THF [2 Theta]
8,9	12,8	11,7	3,6	4,8	9,0
12,0	17,7	16,5	14,3	5,8	12,0
14,3	18,1	17,5	16,4	7,3	14,3
16,5	18,4	19,1	16,6	10,9	14,7
17,4	19,0	19,6	17,5	14,5	16,5
18,1	19,9	19,8	19,3	15,2	16,8
19,5	20,8	23,1	19,6	15,7	17,5
19,9	21,6	23,2	19,9	16,0	19,6
21,7	22,1	23,8	20,2	17,6	19,9
22,5	22,9	24,3	21,7	17,9	21,7
23,4	24,1	28,1	22,5	20,0	22,5
24,1	26,1	28,2	24,2	20,6	23,4
24,5	26,4	31,2	25,6	21,3	24,5
24,7	26,6		25,8	21,8	24,7
25,6	27,2		28,8	22,3	25,2
26,4	27,5		29,5	22,7	25,6
26,7	28,8		31,8	23,1	26,4
30,0	29,8		32,7	23,3	26,7
30,1	31,0			23,5	28,7
31,8	31,6			24,0	30,1
	32,9			24,7	31,0
				24,9	31,8
				25,2	
				26,0	
				26,5	
				26,9	
				28,0	
				28,8	
				29,2	
				29,5	
				29,8	

Tab. 3: IR-Spektroskopie

Peakmaxima				
Modifikation II [cm <sup>-1</sup> ]	Modifikation II [cm <sup>-1</sup> ]	Modifikation III [cm <sup>-1</sup> ]	Hydrat [cm <sup>-1</sup> ]	NMP-Solvat [cm <sup>-1</sup> ]
564	552	515	708	497
686	598	546	755	547
708	692	596	776	562
746	713	611	820	708
757	725	644	920	749
830	756	688	992	819
846	809	709	1054	838
920	825	748	1089	921
991	833	755	1120	987
1011	924	776	1146	1065
1056	994	812	1221	1088
1077	1067	816	1289	1123
1120	1085	842	1312	1143
1146	1097	864	1324	1162
1163	1121	921	1340	1225
1219	1146	992	1349	1242
1286	1232	1016	1413	1260
1307	1285	1054	1429	1292
1323	1310	1089	1469	1302
1341	1328	1121	1485	1315
1374	1345	1148	1518	1330
1411	1415	1161	1555	1354
1429	1431	1224	1630	1387
1470	1473	1261	1668	1414
1486	1523	1288	1738	1421
1517	1554	1313	2873	1430
1546	1631	1325	3341	1471
1605	1648	1348		1517
1646	1663	1380		1566
1669	1723	1412		1636

- 14 -

Peakmaxima				
Modifikation II [cm <sup>-1</sup> ]	Modifikation II [cm <sup>-1</sup> ]	Modifikation III [cm <sup>-1</sup> ]	Hydrat [cm <sup>-1</sup> ]	NMP-Solvat [cm <sup>-1</sup> ]
1737	1745	1429		1665
2867	3341	1473		1755
2895		1518		2887
2936		1553		2928
2976		1629		2948
3354		1668		2983
		1741		3045
		2878		3085
		3080		3247
		3340		

Tab. 4: Raman-Spektroskopie

Peakmaxima				
Modifikation I [cm <sup>-1</sup> ]	Modifikation II [cm <sup>-1</sup> ]	Modifikation III [cm <sup>-1</sup> ]	Hydrat [cm <sup>-1</sup> ]	NMP-Solvat [cm <sup>-1</sup> ]
84	86	85	85	85
111	184	112	111	105
642	276	165	132	119
672	345	671	642	485
687	485	712	672	671
745	643	743	711	710
779	672	778	744	743
792	716	793	778	776
1083	742	996	793	800
1099	778	1093	922	1193
1232	800	1288	1073	1229
1280	864	1322	1083	1233
1307	925	1428	1097	1242

- 15 -

Peakmaxima				
Modifi- kation I [cm <sup>-1</sup> ]	Modifi- kation II [cm <sup>-1</sup> ]	Modifi- kation III [cm <sup>-1</sup> ]	Hydrat [cm <sup>-1</sup> ]	NMP- Solvat [cm <sup>-1</sup> ]
1325	995	1442	1231	1259
1343	1086	1475	1301	1282
1428	1119	1555	1325	1313
1473	1149	1610	1428	1319
1485	1196	1626	1473	1328
1548	1227	1663	1485	1412
1605	1248	1669	1548	1433
1638	1282	1723	1605	1473
1664	1310	2881	1638	1608
1722	1330	2992	1722	1629
2899	1432	3020	2885	1660
2944	1474	3098	2898	1763
2983	1556		2944	2844
3074	1608		2983	2889
	1631		3074	2931
	1648			2946
	1722			2984
	2885			3075
	2938			3096
	2989			
	3077			
	3091			

Tab. 5: FIR-Spektroskopie

Peakmaxima			
Modifi- kation I [cm <sup>-1</sup> ]	Modifi- kation II [cm <sup>-1</sup> ]	Hydrat [cm <sup>-1</sup> ]	NMP-Solvat [cm <sup>-1</sup> ]
82	83	83	84
97	96	96	126
138	126	126	137
169	146	134	169
179	159	138	190
210	190	156	209
226	213	168	237
247	244	179	282
272	279	226	297
283	293	247	308
298	304	271	317
303	344	298	344
350	363	304	353
394	401	349	400
417	416	394	413
438	437	408	417
458	456	417	432
475	484	438	459
484		455	471
		472	485
		484	498

Tab. 6: NIR-Spektroskopie

Peakmaxima				
Modifi- kation I [cm <sup>-1</sup> ]	Modifi- kation I [cm <sup>-1</sup> ]	Modifi- kation I [cm <sup>-1</sup> ]	Hydrat [cm <sup>-1</sup> ]	NMP- Solvat [cm <sup>-1</sup> ]
4082	4086	4080	4083	4040
4142	4228	4218	4228	4084
4170	4418	4329	4305	4213
4228	4457	4398	4384	4382
4299	4634	4606	4631	4552
4376	4905	4891	4905	4638
4429	5846	5066	5145	4830
4479	5911	6022	5760	5815
4633	6026	6072	5833	6091
4791	6081		5889	7213
4877	6582		6023	8527
4907			6076	
5081			6555	
5760			6868	
5885				
6002				
6441				
6564				
8473				
8833				

**Beispiel 7: Herstellung von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in amorpher Form**

5 Beispiel 7.1

Ca. 50 mg 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden auf der Kofler-Heizbank bei ca. 240°C durchgeschmolzen und anschließend durch Schockkühlung auf Raumtemperatur gebracht. Der Wirkstoff wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und lag in der amorphen Form vor.

Beispiel 7.2

Ca. 3 g 5-Chlor-N-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden im Trockenschrank bei ca. 250°C durchgeschmolzen und anschließend durch Schockkühlung auf Raumtemperatur gebracht. Der Wirkstoff wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und lag in der amorphen Form vor.

Tab. 7: Differential Scanning Calorimetry und Thermogravimetrie (amorphe Form)

Glasumwandlungstemperatur: ca. 83°C

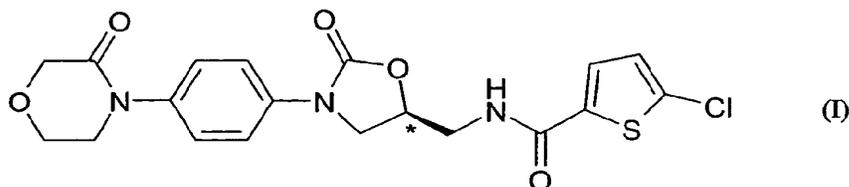
Tab. 8: Spektroskopie (amorphe Form)

Peakmaxima			
IR [cm <sup>-1</sup> ]	Raman [cm <sup>-1</sup> ]	FIR [cm <sup>-1</sup> ]	NIR [cm <sup>-1</sup> ]
467	486	91	4006
512	642	97	4081
550	673	137	4224
595	711	169	4307
613	742	246	4403
643	781	272	4634
689	923	297	4875
709	965	248	5193
725	1016	393	5865
750	1078	416	6017
810	1126	438	6073
834	1224	456	6696
864	1243	474	7028
921	1290	474	8452
995	1326		8873
1015	1428		
1026	1479		
1058	1548		
1083	1607		
1126	1642		
1161	2158		
1222	2975		

Peakmaxima			
IR [cm <sup>-1</sup> ]	Raman [cm <sup>-1</sup> ]	FIR [cm <sup>-1</sup> ]	NIR [cm <sup>-1</sup> ]
1288	3090		
1312			
1325			
1380			
1407			
1428			
1480			
1516			
1549			
1607			
1647			
1753			
2126			
2869			
2933			
2967			
3084			
3317			

**Patentansprüche**

1. Verbindung der Formel (I)



in der Modifikation II oder in der amorphen Form.

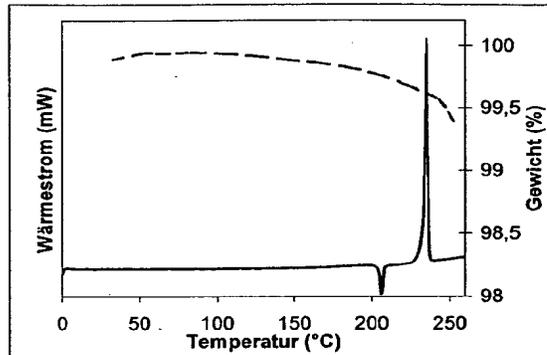
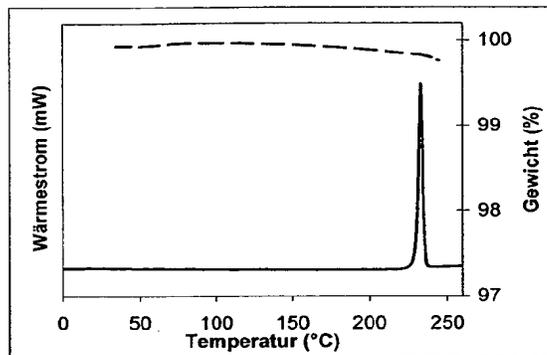
- 5 2. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in einem inerten Lösungsmittel gelöst und die Verbindung durch Zugabe eines Fällungsmittels gefällt wird.
3. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in einem inerten Lösungsmittel gelöst und die Lösung bei erhöhter Temperatur bis zum vollständigen Verdampfen des Lösungsmittels gelagert wird.
- 10 4. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form in einem wasserfreien inerten Lösungsmittel suspendiert und die Suspension bis zur quantitativen Umwandlung in die Modifikation II gerührt oder geschüttelt wird.
- 15 5. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel (I) in einer kristallinen Form vollständig durchschmilzt und anschließend schnell abkühlt.
6. Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form erhältlich, indem man die Verbindung der Formel (I) in einer kristallinen Form vollständig durchschmilzt und schnell abkühlt.
- 20 7. Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
8. Verwendung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.
- 25

- 21 -

9. Verwendung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro.
10. Arzneimittel enthaltend die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.  
5
11. Arzneimittel enthaltend die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff.
12. Arzneimittel nach Anspruch 10 oder 11 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.
- 10 13. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen bei Menschen und Tieren unter Verwendung einer antikoagulatorisch wirksamen Menge der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 10 bis 12 definiert.
- 15 14. Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, dadurch gekennzeichnet, dass eine antikoagulatorisch wirksame Menge der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form zugegeben wird.

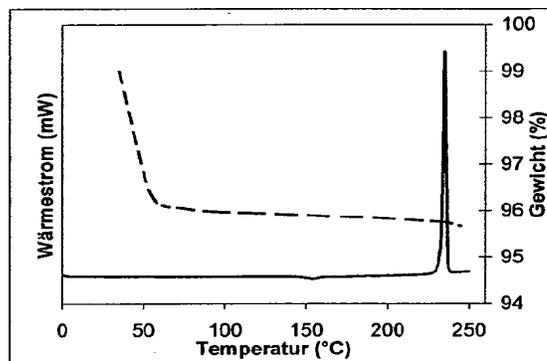
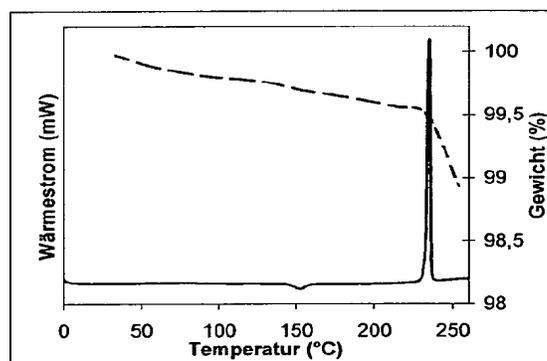
**Abb. 1**

**DSC- (durchgezogene Linie) und TGA-Thermogramme (gestrichelte Linie)**



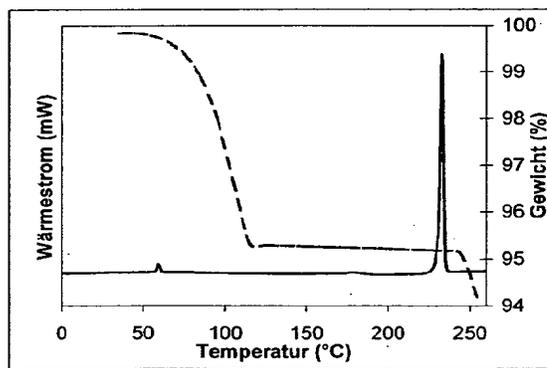
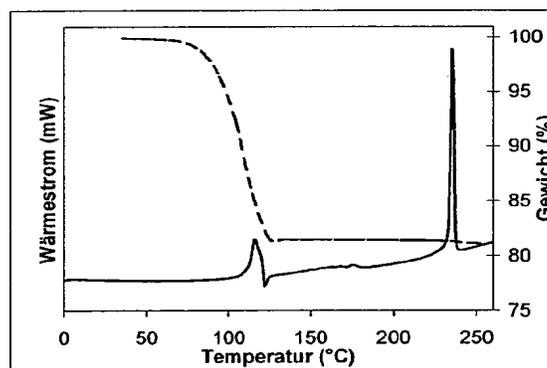
Modifikation I

Modifikation II



Modifikation III

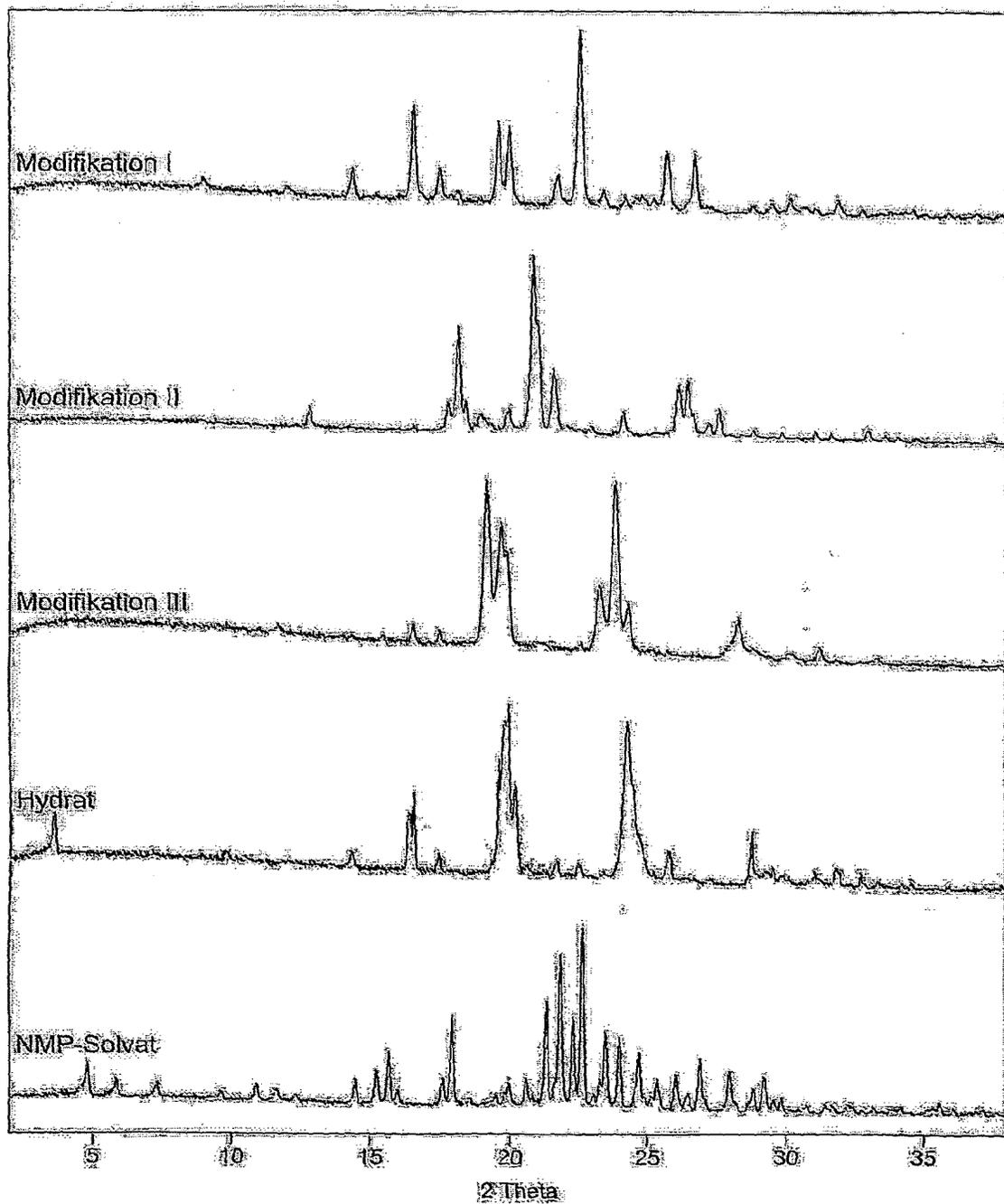
Hydrat

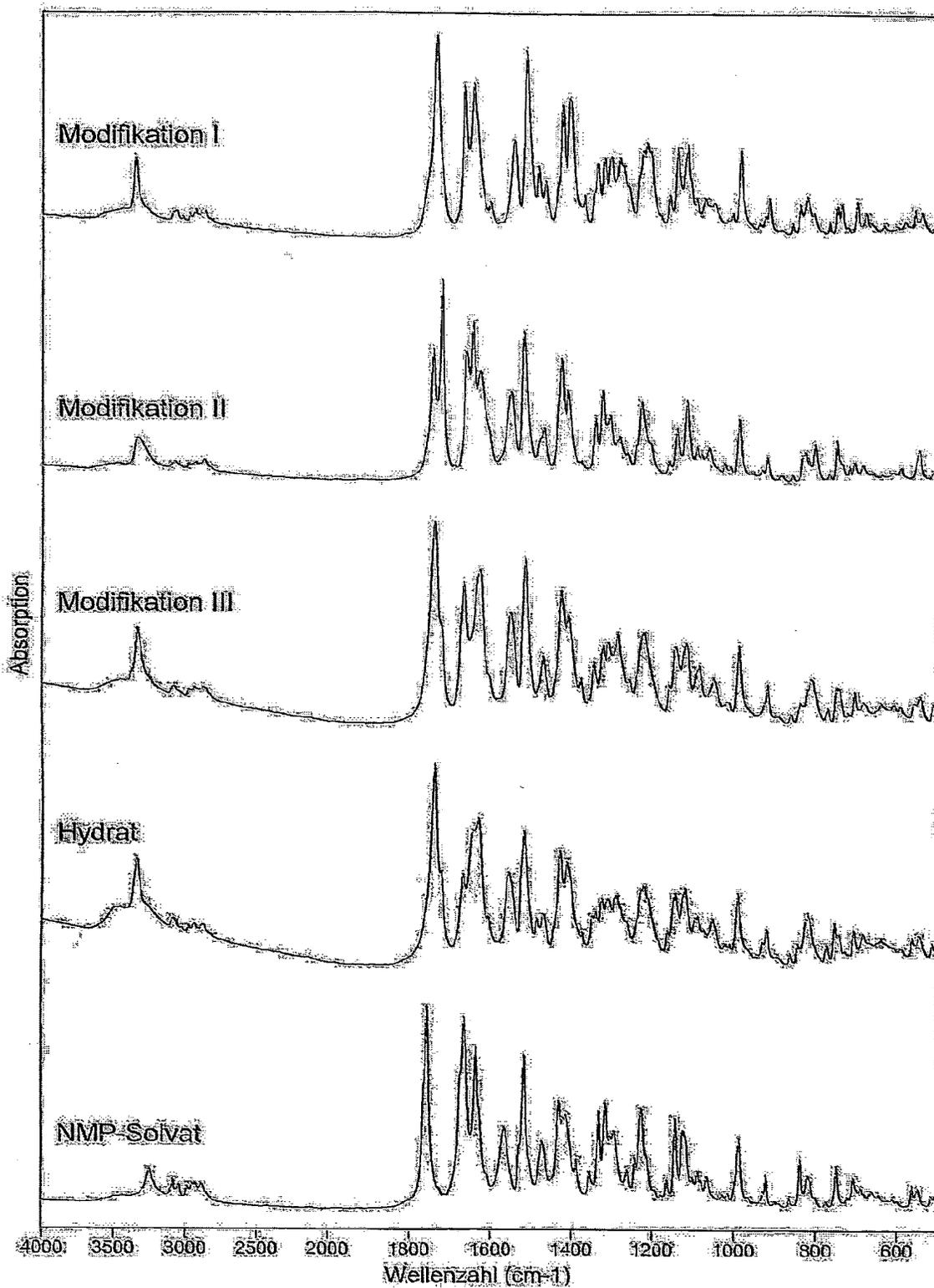


NMP-Solvat

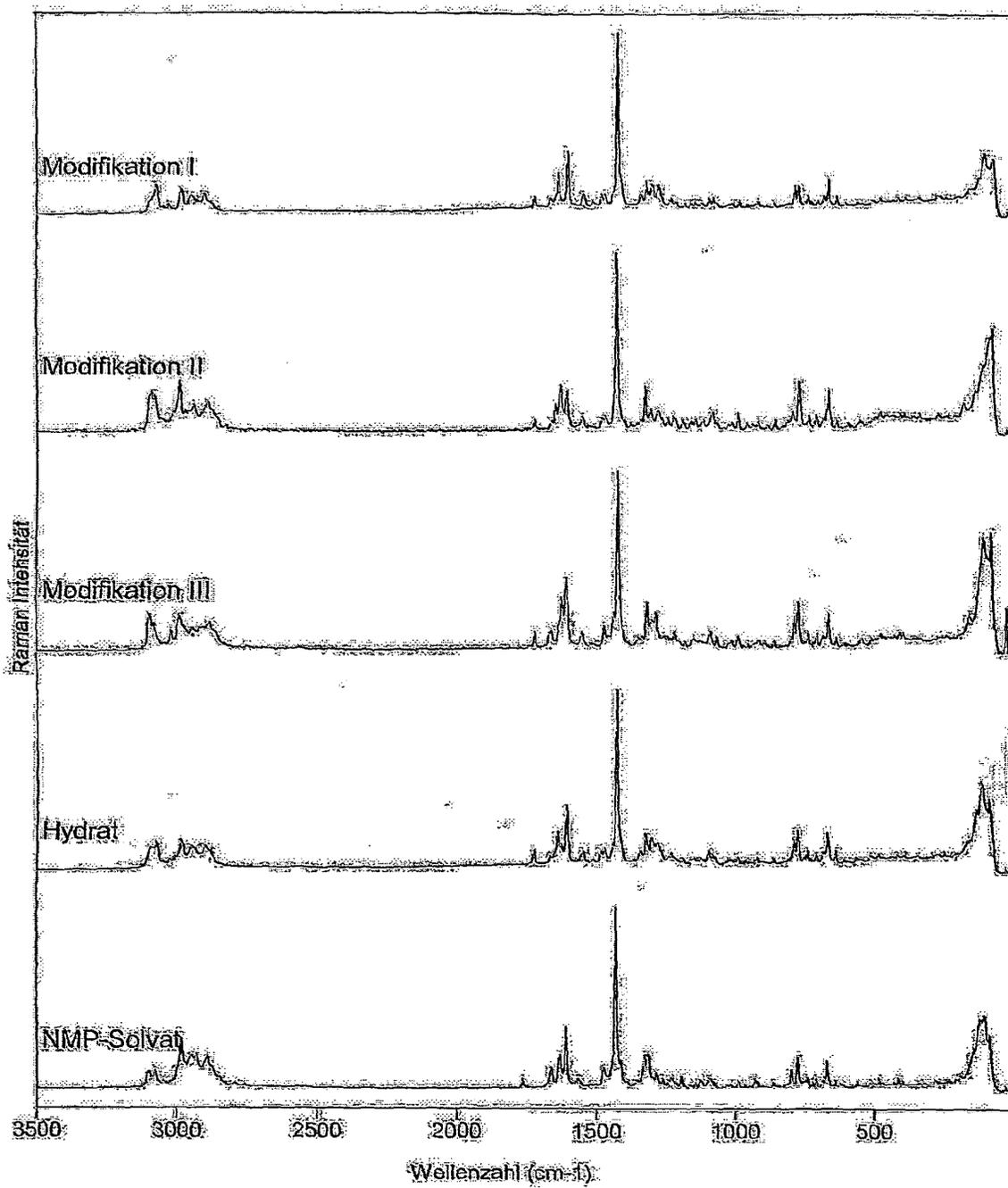
Einschlussverbindung mit THF

**Abb. 2**  
**Röntgendiffraktogramme**

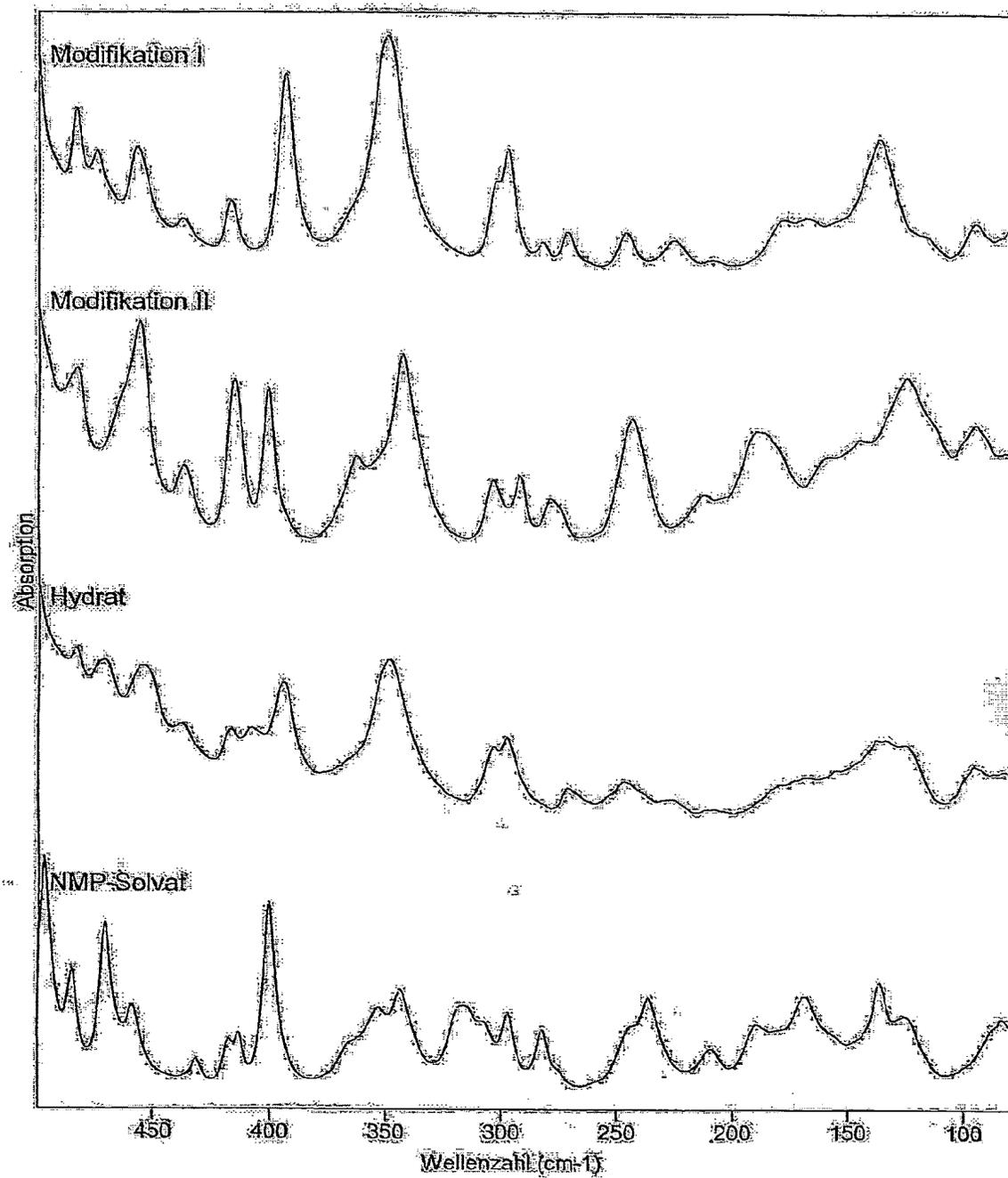


**Abb. 3: IR-Spektren**

**Abb. 4**  
**Raman-Spektren**

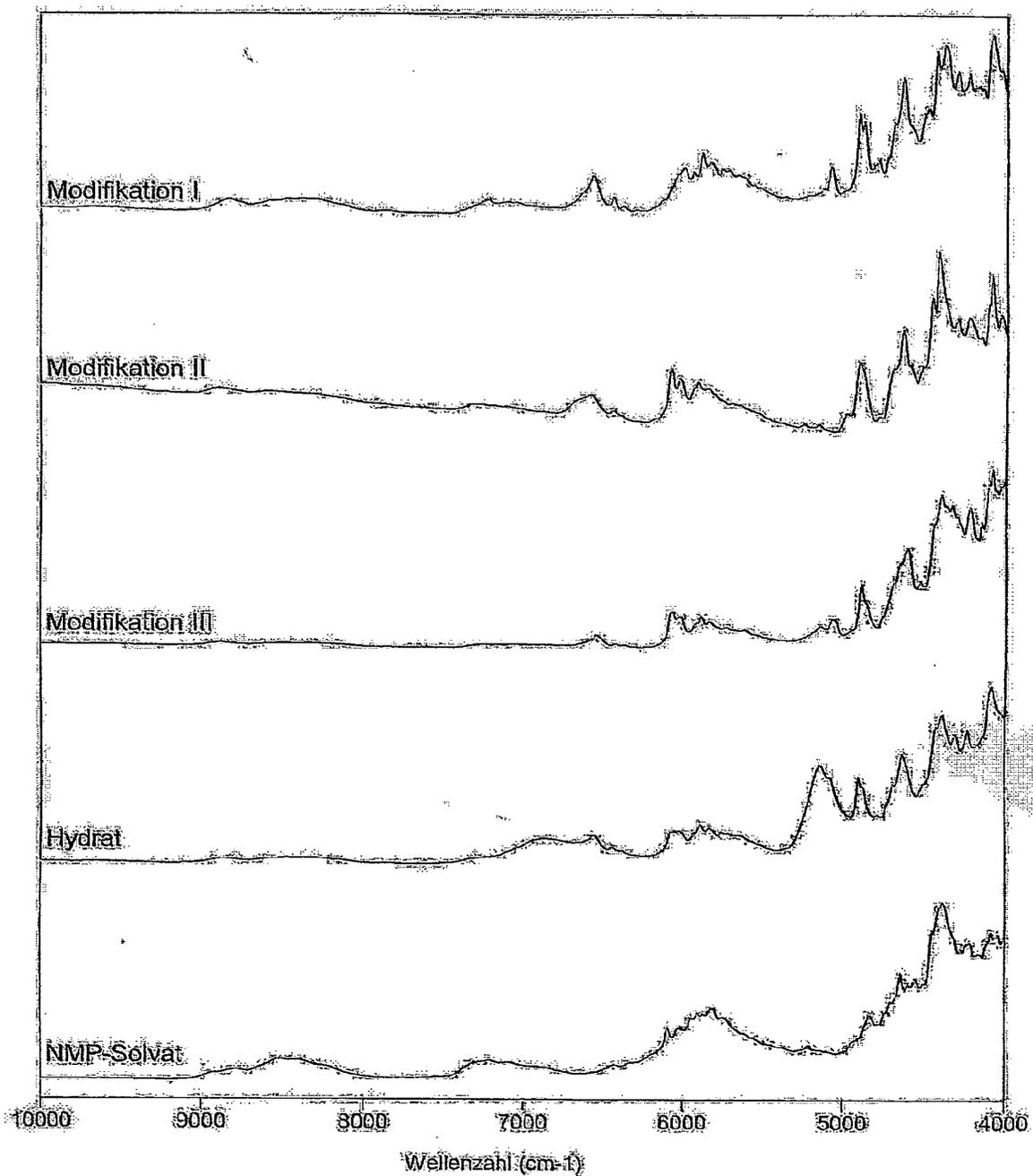


**Abb. 5**  
**FIR-Spektren**

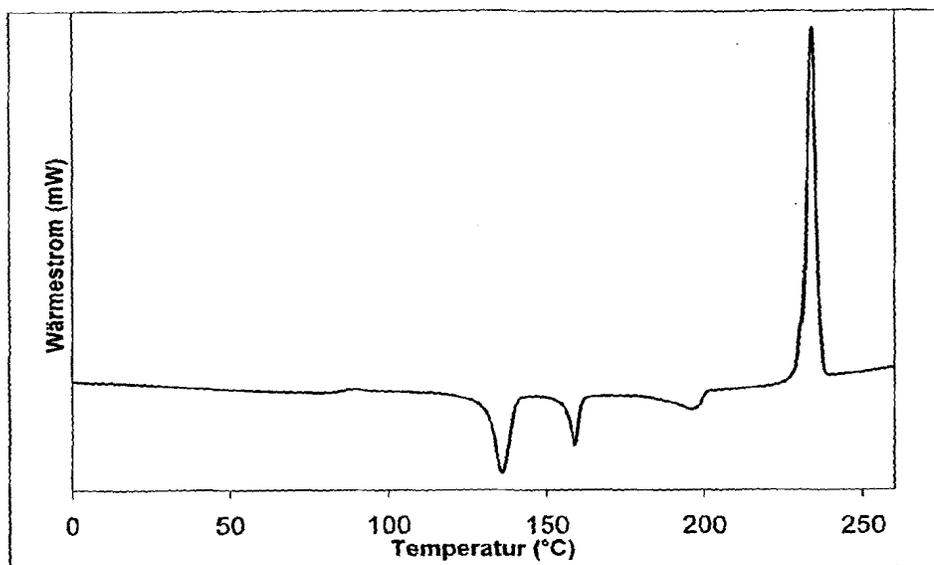


- 6/9 -

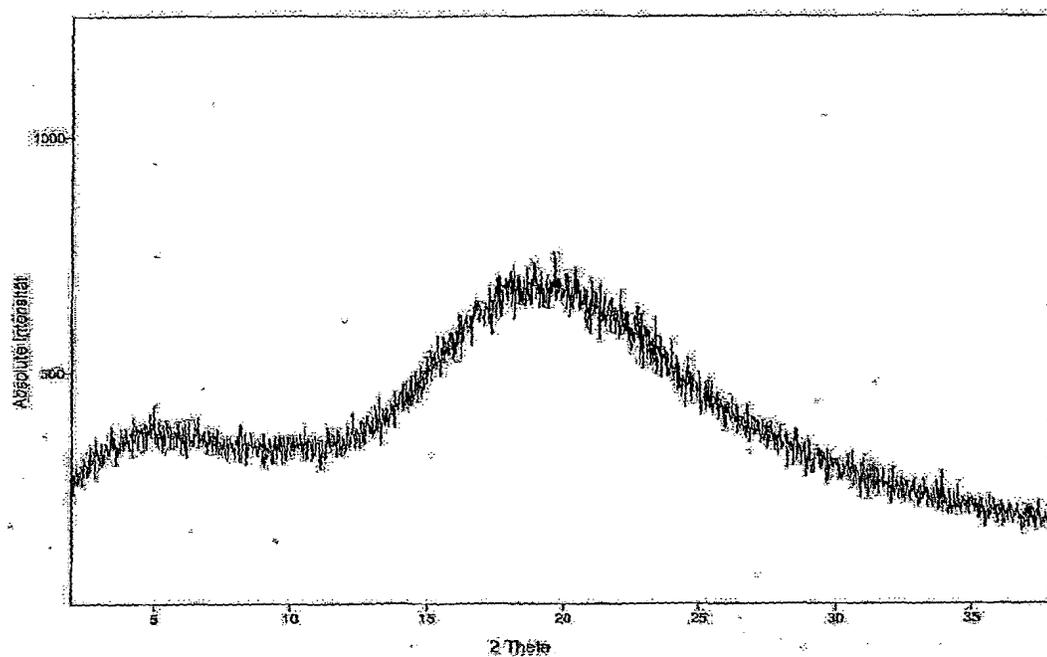
**Abb. 6**  
**NIR-Spektren**



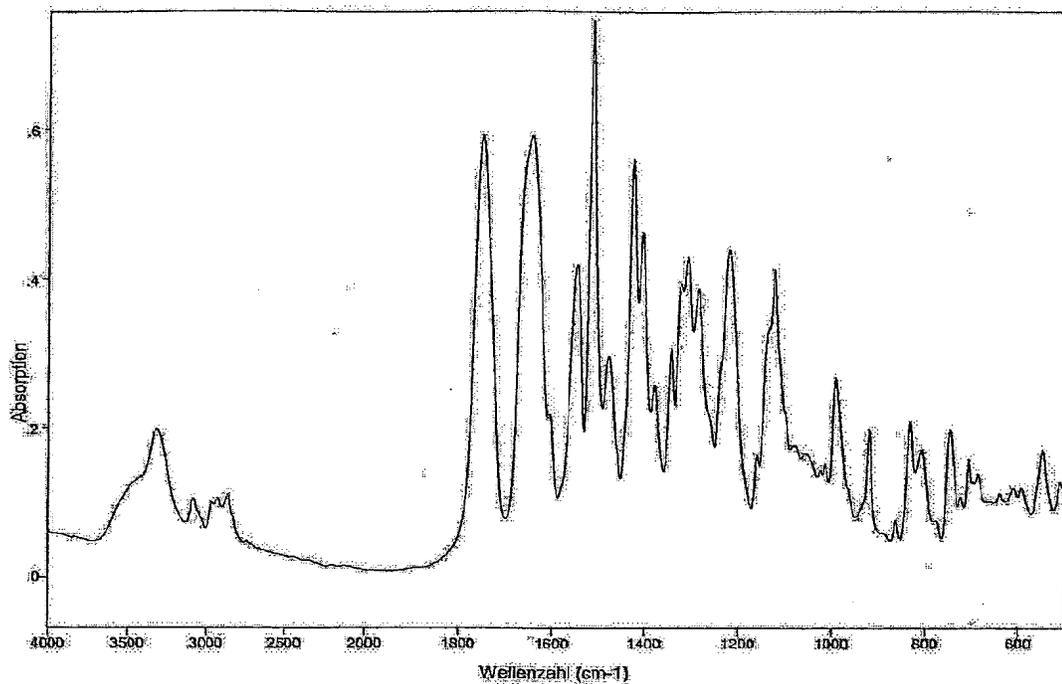
**Abb. 7: DSC-Thermogramm (amorphe Form)**



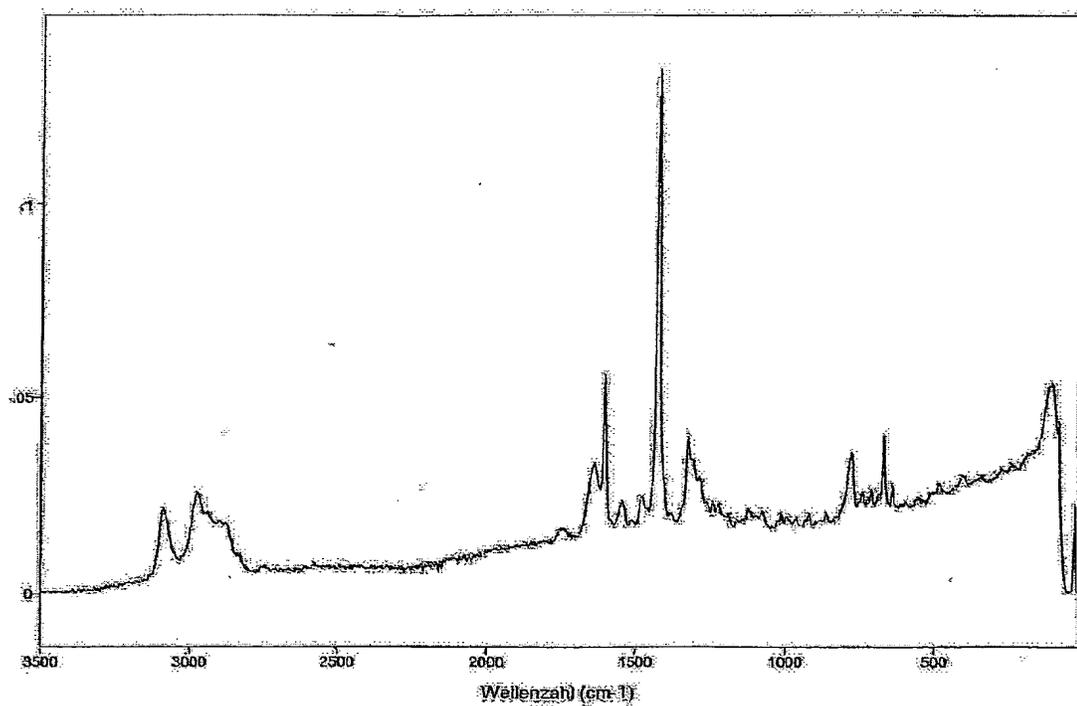
**Abb. 8: Röntgendiffraktogramm (amorphe Form)**



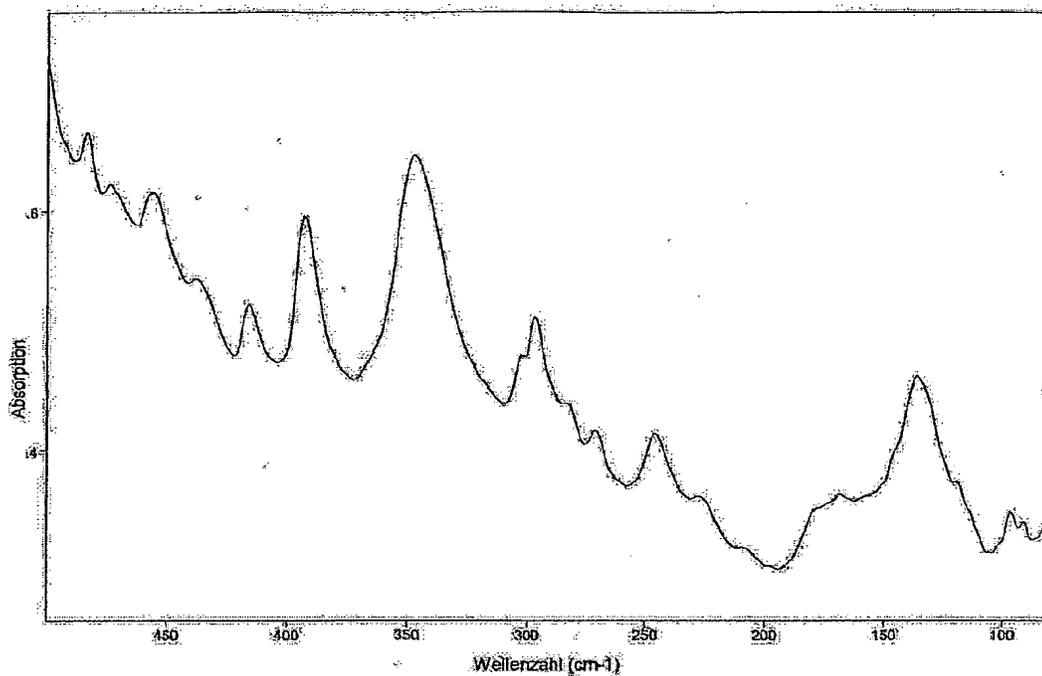
**Abb. 9: IR-Spektrum (amorphe Form)**



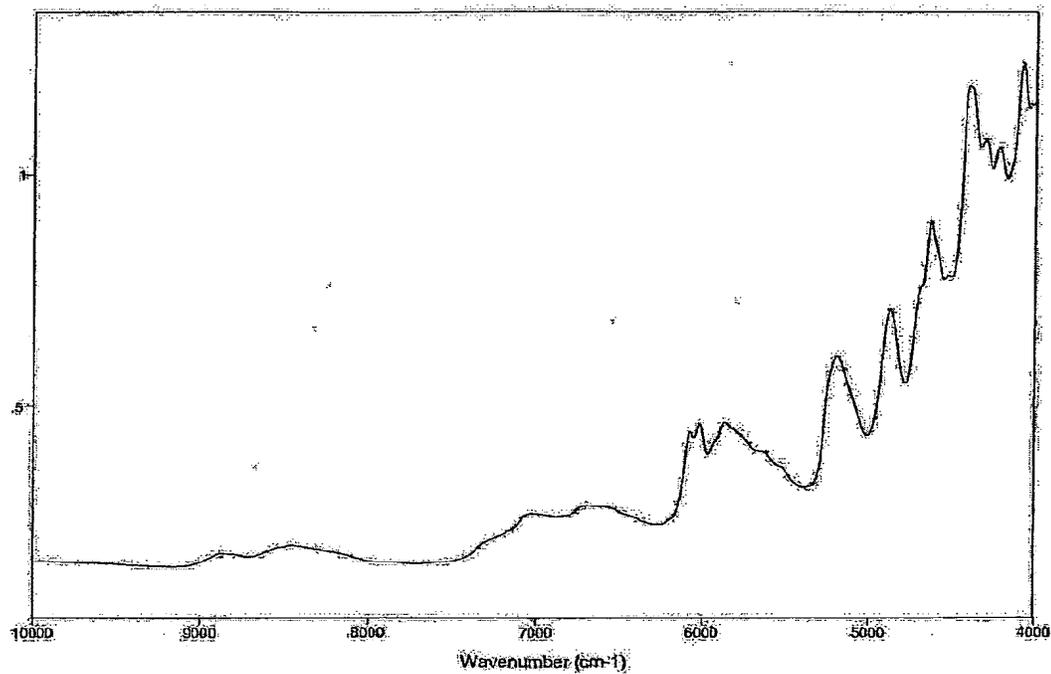
**Abb. 10: Raman-Spektrum (amorphe Form)**



**Abb. 11: FIR-Spektrum (amorphe Form)**



**Abb. 12: NIR-Spektrum (amorphe Form)**



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
PCT/EP2006/009202

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
INV. C07D413/14 A61K31/5377 A61P7/02

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)  
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, 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, Y	WO 01/47919 A1 (BAYER AG [DE]; STRAUB ALEXANDER [DE]; LAMPE THOMAS [DE]; POHLMANN JENS) 5 July 2001 (2001-07-05) Zusammenfassung; Ansprüche; Seiten 80-83, Beispiel 44.	1-14
X, Y	DE 101 29 725 A1 (BAYER AG [DE]) 2 January 2003 (2003-01-02) Zusammenfassung; Ansprüche; Seite 28, Paragraph [0130].	1-14
X, Y	WO 2004/060887 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; THOMAS CHRISTIAN R [DE]) 22 July 2004 (2004-07-22) cited in the application Zusammenfassung; Seite 1, Absätze 2-3; Seiten 10-11, Herstellungsschritt 5.	1-14

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*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
*E* earlier document but published on or after the international filing date	*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
*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)	*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.
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*Z* document member of the same patent family
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search <b>9 February 2007</b>	Date of mailing of the international search report <b>22/02/2007</b>
---	---

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 <b>Weisbrod, Thomas</b>
---	---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/009202

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	WO 2005/068456 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; BERWE MATHIAS [DE]; THOMAS CHRISTIAN [DE]; R) 28 July 2005 (2005-07-28) Zusammenfassung; Seite 1, Absätze 2-3; Seiten 8-9, Herstellungsschritte 2 und 3.	1-14
X,Y	ROEHRIG, S. ET AL.: "Discovery of the Novel Antithrombotic Agent 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor" J. MED. CHEM., vol. 48, 22 September 2005 (2005-09-22), pages 5900-5908, XP002418821 Seite 5900, Zusammenfassung; Seiten 5901 und 5906: Verbindung 5.	1-14
A	WO 01/47949 A1 (AJINOMOTO KK [JP]; NAGASHIMA KAZUTAKA [JP]; AOKI YUICHI [JP]; ONO ERI) 5 July 2001 (2001-07-05) cited in the application Titel; Zusammenfassung.	1-14
Y	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1998, pages 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022 The whole document.	1-14
Y	HANCOCK B C ET AL: "CHARACTERISTICS AND SIGNIFICANCE OF THE AMORPHOUS STATE IN PHARMACEUTICAL SYSTEMS" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US, vol. 86, no. 1, January 1997 (1997-01), pages 1-12, XP000929450 ISSN: 0022-3549 The whole document.	1-14

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/009202

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Although claim 13 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.**
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

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

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

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/EP2006/009202

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0147919	A1	05-07-2001	AR 032436 A1 12-11-2003
			AT 289605 T 15-03-2005
			AU 775126 B2 15-07-2004
			AU 2841401 A 09-07-2001
			AU 2004218729 A1 04-11-2004
			BG 106825 A 28-02-2003
			BR 0017050 A 05-11-2002
			CA 2396561 A1 05-07-2001
			CN 1434822 A 06-08-2003
			CN 1772751 A 17-05-2006
			CN 1900074 A 24-01-2007
			CZ 20022202 A3 13-11-2002
			DE 19962924 A1 05-07-2001
			EE 200200341 A 15-10-2003
			EP 1261606 A1 04-12-2002
			ES 2237497 T3 01-08-2005
			HR 20020617 A2 31-12-2004
			HR 20060251 A2 31-12-2006
			HU 0203902 A2 28-03-2003
			JP 2003519141 T 17-06-2003
			JP 2005068164 A 17-03-2005
			MA 25646 A1 31-12-2002
			MX PA02006241 A 28-01-2003
			NO 20023043 A 14-08-2002
			NZ 519730 A 25-02-2005
			NZ 537058 A 28-04-2006
			PL 355665 A1 04-05-2004
			PT 1261606 T 29-07-2005
			SK 9082002 A3 01-04-2003
			TR 200201636 T2 21-10-2002
			TR 200401314 T2 23-08-2004
			TW 226330 B 11-01-2005
			UA 73339 C2 15-10-2002
US 2003153610 A1 14-08-2003			
ZA 200204188 A 27-05-2003			
DE 10129725	A1	02-01-2003	BG 108443 A 31-03-2005
			BR 0210941 A 08-06-2004
			CA 2451258 A1 03-01-2003
			CN 1523986 A 25-08-2004
			CZ 20033451 A3 17-03-2004
			EE 200400020 A 15-04-2004
			WO 03000256 A1 03-01-2003
			EP 1411932 A1 28-04-2004
			HR 20040042 A2 30-04-2005
			HU 0400240 A2 30-08-2004
			JP 2004534083 T 11-11-2004
			MX PA03011519 A 28-10-2004
			NZ 530223 A 29-07-2005
US 2004242660 A1 02-12-2004			
ZA 200309799 A 20-12-2004			
WO 2004060887	A	22-07-2004	AU 2003296728 A1 29-07-2004
			CA 2512504 A1 22-07-2004
			DE 10300111 A1 15-07-2004
			EP 1583761 A1 12-10-2005
			JP 2006513227 T 20-04-2006

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/009202

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005068456	A	28-07-2005	AR 047389 A1	18-01-2006
			AU 2004313694 A1	28-07-2005
			CA 2553237 A1	28-07-2005
			CN 1906191 A	31-01-2007
			DE 102004002044 A1	04-08-2005
			EP 1720866 A1	15-11-2006
			US 2005182055 A1	18-08-2005
<hr/>				
WO 0147949	A1	05-07-2001	AU 2225901 A	09-07-2001
			BR 0016316 A	03-12-2002
			CA 2395948 A1	05-07-2001
			CN 1413218 A	23-04-2003
			EP 1245573 A1	02-10-2002
			RU 2222544 C1	27-01-2004
			US 2003009050 A1	09-01-2003
<hr/>				

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/009202

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> INV. C07D413/14 A61K31/5377 A61P7/02		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) 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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X, Y	WO 01/47919 A1 (BAYER AG [DE]; STRAUB ALEXANDER [DE]; LAMPE THOMAS [DE]; POHLMANN JENS) 5. Juli 2001 (2001-07-05) Zusammenfassung; Ansprüche; Seiten 80-83, Beispiel 44.	1-14
X, Y	DE 101 29 725 A1 (BAYER AG [DE]) 2. Januar 2003 (2003-01-02) Zusammenfassung; Ansprüche; Seite 28, Paragraph [0130].	1-14
X, Y	WO 2004/060887 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; THOMAS CHRISTIAN R [DE]) 22. Juli 2004 (2004-07-22) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Seite 1, Absätze 2-3; Seiten 10-11, Herstellungsschritt 5.	1-14
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  9. Februar 2007		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts  22/02/2007
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  Weisbrod, Thomas

3

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,Y	WO 2005/068456 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; BERWE MATHIAS [DE]; THOMAS CHRISTIAN [DE]; R) 28. Juli 2005 (2005-07-28) Zusammenfassung; Seite 1, Absätze 2-3; Seiten 8-9, Herstellungsschritte 2 und 3.	1-14
X,Y	ROEHRIG, S. ET AL.: "Discovery of the Novel Antithrombotic Agent 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor" J. MED. CHEM., Bd. 48, 22. September 2005 (2005-09-22), Seiten 5900-5908, XP002418821 Seite 5900, Zusammenfassung; Seiten 5901 und 5906: Verbindung 5.	1-14
A	WO 01/47949 A1 (AJINOMOTO KK [JP]; NAGASHIMA KAZUTAKA [JP]; AOKI YUICHI [JP]; ONO ERI) 5. Juli 2001 (2001-07-05) in der Anmeldung erwähnt Titel; Zusammenfassung.	1-14
Y	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, Bd. 198, 1998, Seiten 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022 The whole document.	1-14
Y	HANCOCK B C ET AL: "CHARACTERISTICS AND SIGNIFICANCE OF THE AMORPHOUS STATE IN PHARMACEUTICAL SYSTEMS" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, WASHINGTON, US, Bd. 86, Nr. 1, Januar 1997 (1997-01), Seiten 1-12, XP000929450 ISSN: 0022-3549 The whole document.	1-14

## Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Obwohl sich Anspruch 13 auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3.  Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/009202

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0147919	A1	05-07-2001	AR 032436 A1 12-11-2003
			AT 289605 T 15-03-2005
			AU 775126 B2 15-07-2004
			AU 2841401 A 09-07-2001
			AU 2004218729 A1 04-11-2004
			BG 106825 A 28-02-2003
			BR 0017050 A 05-11-2002
			CA 2396561 A1 05-07-2001
			CN 1434822 A 06-08-2003
			CN 1772751 A 17-05-2006
			CN 1900074 A 24-01-2007
			CZ 20022202 A3 13-11-2002
			DE 19962924 A1 05-07-2001
			EE 200200341 A 15-10-2003
			EP 1261606 A1 04-12-2002
			ES 2237497 T3 01-08-2005
			HR 20020617 A2 31-12-2004
			HR 20060251 A2 31-12-2006
			HU 0203902 A2 28-03-2003
			JP 2003519141 T 17-06-2003
			JP 2005068164 A 17-03-2005
			MA 25646 A1 31-12-2002
			MX PA02006241 A 28-01-2003
			NO 20023043 A 14-08-2002
			NZ 519730 A 25-02-2005
			NZ 537058 A 28-04-2006
			PL 355665 A1 04-05-2004
			PT 1261606 T 29-07-2005
			SK 9082002 A3 01-04-2003
			TR 200201636 T2 21-10-2002
			TR 200401314 T2 23-08-2004
			TW 226330 B 11-01-2005
			UA 73339 C2 15-10-2002
			US 2003153610 A1 14-08-2003
ZA 200204188 A 27-05-2003			
DE 10129725	A1	02-01-2003	BG 108443 A 31-03-2005
			BR 0210941 A 08-06-2004
			CA 2451258 A1 03-01-2003
			CN 1523986 A 25-08-2004
			CZ 20033451 A3 17-03-2004
			EE 200400020 A 15-04-2004
			WO 03000256 A1 03-01-2003
			EP 1411932 A1 28-04-2004
			HR 20040042 A2 30-04-2005
			HU 0400240 A2 30-08-2004
			JP 2004534083 T 11-11-2004
			MX PA03011519 A 28-10-2004
			NZ 530223 A 29-07-2005
			US 2004242660 A1 02-12-2004
ZA 200309799 A 20-12-2004			
WO 2004060887	A	22-07-2004	AU 2003296728 A1 29-07-2004
			CA 2512504 A1 22-07-2004
			DE 10300111 A1 15-07-2004
			EP 1583761 A1 12-10-2005
			JP 2006513227 T 20-04-2006

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/009202

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2005068456 A	28-07-2005	AR 047389 A1 AU 2004313694 A1 CA 2553237 A1 CN 1906191 A DE 102004002044 A1 EP 1720866 A1 US 2005182055 A1	18-01-2006 28-07-2005 28-07-2005 31-01-2007 04-08-2005 15-11-2006 18-08-2005
WO 0147949 A1	05-07-2001	AU 2225901 A BR 0016316 A CA 2395948 A1 CN 1413218 A EP 1245573 A1 RU 2222544 C1 US 2003009050 A1	09-07-2001 03-12-2002 05-07-2001 23-04-2003 02-10-2002 27-01-2004 09-01-2003

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



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

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2007/039122 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation:  
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/009178
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
21. September 2006 (21.09.2006)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
10 2005 047 561.2 4. Oktober 2005 (04.10.2005) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-  
erkusen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BENKE, Klaus  
[DE/DE]; Malteserweg 16, 51465 Bergisch Gladbach  
(DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE  
AG; Law And Patents, Patents and Licensing, 51368  
Leverkusen (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,  
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,  
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,  
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,  
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:  
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-  
öffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SOLID ORALLY ADMINISTERABLE PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS WITH RAPID ACTIVE PRINCIPLE RELEASE

(54) Bezeichnung: FESTE, ORAL APPLIZIERBARE PHARMAZEUTISCHE DARREICHUNGSFORMEN MIT SCHNELLER WIRKSTOFFFREISETZUNG

(57) Abstract: The invention concerns solid orally administrable 5-chlorine pharmaceutical dosage forms with rapid active principle release 5-chlorine-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl-2-thiophene carboxamide, which are in amorphous form and/or contain thermodynamically metastable crystal modification and have a rapid active principle release, and to methods for the production thereof, their use as medicaments, their use for the prophylaxis, secondary prophylaxis and/or treatment of diseases as well as to their use for producing a medicament for the prophylaxis, secondary prophylaxis and/or treatment of diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft feste, oral applizierbare, 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl-2-thiophencarboxamid in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthaltende pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstofffreisetzung sowie Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Anwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen sowie ihre Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.



WO 2007/039122 A2

**Feste, oral applizierbare pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstofffreisetzung**

Die vorliegende Erfindung betrifft feste, oral applizierbare, 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthaltende pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstofffreisetzung sowie Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Anwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen sowie ihre Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) ist ein niedermolekularer, oral applizierbarer Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa, der zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung verschiedener thromboembolischer Erkrankungen eingesetzt werden kann (siehe hierzu WO-A 01/47919, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist). Wenn im Folgenden vom Wirkstoff (I) die Rede ist, so sind dabei alle Kristallmodifikationen und die amorphe Form von 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) sowie die jeweiligen Hydrate, Solvate und Co-Kristallisate mit umfasst.

Bei der Formulierungsentwicklung sind die physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften des Wirkstoffes (I) zu berücksichtigen, beispielsweise die relativ geringe Wasserlöslichkeit (ca. 7 mg/L; 25°C) und der relativ hohe Schmelzpunkt von ca. 230°C des Wirkstoffes (I) in der Kristallmodifikation, in der der Wirkstoff (I) bei der Herstellung nach dem in WO 01/47919 (*Chem. Abstr.* 2001, 135, 92625) unter Beispiel 44 beschriebenen Weg erhalten wird und die im Folgenden als Kristallmodifikation I bezeichnet wird.

In WO 2005/060940 sind pharmazeutische Darreichungsformen beschrieben, die den Wirkstoff (I) in hydrophylisierter Form enthalten. Bevorzugt sind dabei schnell freisetzende Tabletten, die gemäß USP (*United States Pharmacopeia*)-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) einen *Q*-Wert (30 Minuten) von 75 % besitzen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass Darreichungsformen, die Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder in Form thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikationen enthalten, eine verbesserte Bioverfügbarkeit aufweisen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind feste, oral applizierbare pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstofffreisetzung, enthaltend 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-

oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I), dadurch gekennzeichnet, dass sie Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthalten und dass 80 % des Wirkstoffes (I) über einen Zeitraum von maximal 2 Stunden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle; 75 UpM) freigesetzt werden. Die weiteren Bedingungen dieser in vitro Freisetzungsuntersuchungen gemäß USP-Freisetzungsmethode sind im experimentellen Teil beschrieben (sink-Bedingungen). Die freizusetzende Menge von 80 % des Wirkstoffes (I) bezieht sich auf die in der Darreichungsform enthaltene Gesamtmenge an Wirkstoff (I).

Bevorzugt sind feste, oral applizierbare pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstofffreisetzung, enthaltend 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I), dadurch gekennzeichnet, dass sie Wirkstoff (I) in amorpher Form enthalten und dass 80 % des Wirkstoffes (I) über einen Zeitraum von maximal 2 Stunden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle; 75 UpM) freigesetzt werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden 80 % des Wirkstoffes (I) in einem Zeitraum von maximal 1 Stunde gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle; 75 UpM) freigesetzt.

Der Wirkstoff (I) kann in den erfindungsgemäßen Darreichungsformen teilweise oder vollständig in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthalten sein. Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder in Form metastabiler Kristallmodifikationen in einer Menge, bezogen auf die enthaltene Gesamtmenge an Wirkstoff (I), von mindestens 50 %, besonders bevorzugt mehr als 50 %, insbesondere mindestens 90 %.

Bevorzugt kann der Wirkstoff (I) in den erfindungsgemäßen Darreichungsformen teilweise oder vollständig in amorpher Form enthalten sein. Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in amorpher Form in einer Menge, bezogen auf die enthaltene Gesamtmenge an Wirkstoff (I), von mindestens 50 %, besonders bevorzugt mehr als 50 %, insbesondere mindestens 90 %.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird durch das teilweise oder vollständige Vorliegen des Wirkstoffes (I) in amorpher Form und/oder in Form einer oder mehrerer thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikationen neben einer schnellen Freisetzungsrates auch die Wirkstofflöslichkeit erhöht. Auch in dieser Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder in Form metastabiler Kristallmodifikationen vorzugsweise in einer Menge, bezogen auf die enthaltene

Gesamtmenge an Wirkstoff (I), von mindestens 50 %, besonders bevorzugt mehr als 50 %, insbesondere mindestens 90 %. Die Wirkstofflöslichkeitserhöhung oder „Übersättigung“ wird in vitro Freisetzungsversuchen demonstriert: Unter dem Begriff „Übersättigung“ wird in diesem Zusammenhang verstanden, dass die erfindungsgemäßen Formulierungen im Vergleich zu kristallinem, mikronisiertem Wirkstoff (I) in der Kristallmodifikation I unter den im experimentellen Teil definierten in vitro Freisetzungsbedingungen unter non-sink-Bedingungen bei einer Dosis von 20 mg Wirkstoff (I) nach einer Stunde mindestens eine um den Faktor 1.5 höhere Wirkstofffreisetzung aufweisen. In dieser Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in einer Gesamtmenge von 20 mg und setzen eine im Vergleich zu 20 mg mikronisiertem kristallinen Wirkstoff (I) in der Kristallmodifikation I mindestens um den Faktor 1.5 höhere Menge an Wirkstoff (I) in einem Zeitraum von einer Stunde gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) frei. Wenn beispielsweise der mikronisierte Wirkstoff (I) unter diesen Bedingungen nach einer Stunde eine Freisetzung von 40 % (8 mg) aufweist, so zeigen die erfindungsgemäßen Formulierungen Freisetzungswerte von mindestens 60 % (12 mg). Der mikronisierte Wirkstoff (I) weist dabei eine mittlere Partikelgröße  $X_{50}$ -Wert (50%-Anteil) von 1 bis 8  $\mu\text{m}$  sowie einen  $X_{90}$ -Wert (90%-Anteil) von weniger als 20  $\mu\text{m}$  auf.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird durch das teilweise oder vollständige Vorliegen des Wirkstoffes (I) in amorpher Form neben einer schnellen Freisetzungsrates auch die Wirkstofflöslichkeit erhöht. Auch in dieser Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in amorpher Form vorzugsweise in einer Menge, bezogen auf die enthaltene Gesamtmenge an Wirkstoff (I), von mindestens 50 %, besonders bevorzugt mehr als 50 %, insbesondere mindestens 90 %. Die Wirkstofflöslichkeitserhöhung oder „Übersättigung“ wird in in vitro Freisetzungsversuchen demonstriert: Unter dem Begriff „Übersättigung“ wird in diesem Zusammenhang verstanden, dass die erfindungsgemäßen Formulierungen im Vergleich zu kristallinem, mikronisiertem Wirkstoff (I) in der Kristallmodifikation I unter den im experimentellen Teil definierten in vitro Freisetzungsbedingungen unter non-sink-Bedingungen bei einer Dosis von 20 mg Wirkstoff (I) nach einer Stunde mindestens eine um den Faktor 1.5 höhere Wirkstofffreisetzung aufweisen. In dieser Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in einer Gesamtmenge von 20 mg und setzen eine im Vergleich zu 20 mg mikronisiertem kristallinen Wirkstoff (I) in der Kristallmodifikation I mindestens um den Faktor 1.5 höhere Menge an Wirkstoff (I) in einem Zeitraum von einer Stunde gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) frei. Wenn beispielsweise der mikronisierte Wirkstoff (I) unter diesen Bedingungen nach einer Stunde eine Freisetzung von 40 % (8 mg) aufweist, so zeigen die erfindungsgemäßen Formulierungen Freisetzungswerte von mindestens 60 % (12 mg). Der mikronisierte Wirkstoff (I) weist dabei eine mittlere

Partikelgröße  $X_{50}$ -Wert (50%-Anteil) von 1 bis 8  $\mu\text{m}$  sowie einen  $X_{90}$ -Wert (90%-Anteil) von weniger als 20  $\mu\text{m}$  auf.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Darreichungsformen können alle Kristallmodifikationen und die amorphe Form von 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) sowie die jeweiligen Hydrate, Solvate und Co-Kristallisate eingesetzt werden.

Zur Amorphisierung von Wirkstoffen und zur Erzeugung thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikationen bzw. zur Stabilisierung dieser Wirkstoffformen in Formulierungen sind verschiedene pharmazeutisch geeignete Herstellmethoden möglich. Häufig werden die Lösemethode, das Schmelzverfahren oder eine Kombination dieser beiden Verfahren eingesetzt [Chiou, W.L.; Riegelman, S., „Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems“, Journal of Pharmaceutical Sciences 60 (1971), 1281-1302; Ford, J. L., „The Current Status of Solid Dispersions“, Pharm. Acta Helv. 61 (1986), 69-88; Rasenack, N., „Poorly Water-soluble Drugs for Oral Delivery – A Challenge for Pharmaceutical Development, Part III: Drug delivery systems containing the drug molecularly dispersed / Aspects on in vitro and in vivo characterization“, Pharmazeutische Industrie 67, Nr. 5 (2005), 583-591].

Für den kristallinen Wirkstoff (I) in der thermodynamisch stabilen Kristallmodifikation I ist die Lösemethode, bei der ein Wirkstoff und gegebenenfalls eingesetzte Hilfsstoff(e) wie beispielsweise Polyvinylpyrrolidon gelöst und dann weiterverarbeitet werden, weniger gut geeignet, da dieser nur eine begrenzte Löslichkeit in pharmazeutisch geeigneten organischen Lösemitteln wie beispielsweise Aceton oder Ethanol aufweist und deshalb unverhältnismäßig große Lösemittelmengen verwendet werden müssen. Eine Ausnahme bildet reine Essigsäure als geeignetes Lösemittel für den kristallinen Wirkstoff (I) – ein geeignetes Herstellverfahren ist im experimentellen Teil beschrieben.

Der Wirkstoff (I) liegt in der nach dem Löseverfahren vorliegenden Mischung erfindungsgemäß vorzugsweise in einer Konzentration von 0.1 bis 30 %, besonders bevorzugt von 0.1 bis 20 %, insbesondere von 5 bis 15 %, bezogen auf die Gesamtmasse der gelösten Komponenten, vor.

Die erfindungsgemäß bevorzugte Methode zur Amorphisierung des Wirkstoffes (I) und zur Erzeugung thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikationen bzw. zur Stabilisierung des amorphen Zustandes des Wirkstoffes (I) in den pharmazeutischen Zubereitungen ist das Schmelzverfahren, bei der ein Wirkstoff zusammen mit oder in einem oder mehreren geeigneten Hilfsstoffen geschmolzen wird.

Für das Schmelzverfahren geeignete Hilfsstoffe sind beispielsweise Harnstoff, Citronensäure, Stearinsäure, Zucker, Zuckeralkohole wie beispielsweise Mannitol oder Xylitol und hydrophile Polymere wie beispielsweise Polyethylenglykole (PEG), Polyethylenoxide, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockcopolymeren und Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate, Hydroxypropylcellulose (HPC), gesättigte polyglykolisierte Glyceride (Gelucire, Gattefosse) oder Gemische dieser Hilfsstoffe. Bevorzugte Hilfsstoffe sind Polyethylenglykole, Gemische von Polyethylenglykolen und Gemische von einem oder mehreren Polyethylenglykolen mit einem oder mehreren anderen geeigneten Hilfsstoffen, besonders bevorzugt Polyethylenglykole und Gemische von Polyethylenglykolen, insbesondere Polyethylenglykole. Der Wirkstoff (I) wird dem geschmolzenen Hilfsstoff bzw. Hilfsstoffgemisch zugegeben und die Temperatur so weit erhöht, bis eine klare Schmelze vorliegt oder der Wirkstoff (I) und der/die Hilfsstoff(e) werden zunächst gemischt und anschließend geschmolzen. Nach dem Aufschmelzen wird abgekühlt und anschließend zerkleinert, so dass vorzugsweise ein Pulver oder Granulat vorliegt, das man auch als „feste Lösung“ bezeichnen kann. Alternativ kann die Schmelze nach Zerkleinerung beispielsweise auch in Kapseln oder als Sachet abgefüllt werden, gegebenenfalls nach Zumischung geeigneter pharmazeutischer Hilfsstoffe. Durch Wahl einer geeigneten Rezeptur und geeigneter Herstellparameter ist bei diesem Schmelzverfahren sicherzustellen, dass der Wirkstoffabbau während des Schmelzprozesses pharmazeutisch akzeptable Grenzen nicht überschreitet. Dies ist bei einem Schmelzpunkt von ca. 230°C des Wirkstoffes (I) in der Kristallmodifikation I eine schwierige Aufgabe, da in diesem hohen Temperaturbereich in der Regel signifikante Zersetzungsraten des Wirkstoffes und/oder der Hilfsstoffe zu erwarten sind.

Der Wirkstoff (I) liegt in der nach dem Schmelzvorgang vorliegenden Mischung erfindungsgemäß vorzugsweise in einer Konzentration von 0.1 bis 30 %, besonders bevorzugt von 0.1 bis 20 %, insbesondere von 5 bis 15 %, bezogen auf die Gesamtmasse der Schmelze, vor.

Besonders bevorzugt zur Herstellung von Wirkstoff (I) in amorpher Form bzw. metastabilen Kristallmodifikationen enthaltenden pharmazeutischen Darreichungsformen ist das Schmelzextrusionsverfahren [ Breitenbach, J., „Melt extrusion: From process to drug delivery technology“, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 54 (2002), 107-117; Breitenbach, J., „Feste Lösungen durch Schmelzextrusion – ein integriertes Herstellkonzept“, *Pharmazie in unserer Zeit* 29 (2000), 46-49 ].

Auch bei diesem Herstellverfahren ist durch Wahl einer geeigneten Rezeptur und geeigneter Herstellparameter sicherzustellen, dass der Wirkstoffabbau pharmazeutisch akzeptable Grenzen nicht überschreitet.

Das Schmelzextrusionsverfahren zur Herstellung des Wirkstoffes (I) in amorpher Form bzw. in Form metastabiler Kristallmodifikationen wird bevorzugt in Gegenwart eines Polymers wie beispielsweise Polyvinylpyrrolidon (PVP), Polyethylenglykol, Polymethacrylat, Polymethylmethacrylat, Polyethylenoxid, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockcopolymeren, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate oder eines Celluloseethers wie beispielsweise Hydroxypropylcellulose (HPC) oder von Gemischen verschiedener Polymere durchgeführt. Bevorzugt ist als Polymer dabei Hydroxypropylcellulose (HPC), Polyvinylpyrrolidon (PVP) oder ein Gemisch von HPC und PVP. Besonders bevorzugt ist Hydroxypropylcellulose (HPC) oder Polyvinylpyrrolidon (PVP).

10 Der Polymer-Anteil im Schmelzextrudat beträgt erfindungsgemäß vorzugsweise mindestens 40 % der Gesamtmasse des Schmelzextrudates.

Der Wirkstoff (I) liegt im Schmelzextrudat erfindungsgemäß vorzugsweise in einer Konzentration von 0.1 bis 20 %, insbesondere von 5 bis 15 %, bezogen auf die Gesamtmasse des Schmelzextrudates, vor.

15 Beim Schmelzextrusionsverfahren zur Herstellung und oder Stabilisierung des Wirkstoffes (I) in amorpher Form hat es sich als vorteilhaft erwiesen, einen oder mehrere pharmazeutisch geeignete Stoffe zur Reduzierung des Wirkstoffschmelzpunktes bzw. als Weichmacher des Polymers zuzusetzen, um die Verarbeitung zu erleichtern und den während des Extrusionsprozesses erfolgenden Wirkstoffabbau zu verringern.

20 Vorzugsweise werden diese pharmazeutisch geeigneten Stoffe erfindungsgemäß in einer Konzentration von 0.2 bis 40 %, bezogen auf die Gesamtmasse des Schmelzextrudates zugesetzt.

Dafür geeignet sind beispielsweise Harnstoff, Polymere wie Polyethylenglykol, Polymethacrylate, Polymethylmethacrylate, Polyethylenoxid, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockcopolymeren, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymeren, gesättigte polyglykolisierte Glyceride (Gelucire, Gattefosse) oder Zuckeralkohole wie beispielsweise Erythritol, Maltitol, Mannitol, Sorbitol und Xylitol. Bevorzugt werden Zuckeralkohole eingesetzt. Durch Wahl geeigneter Herstellparameter ist dabei sicherzustellen, dass der Wirkstoff (I) möglichst vollständig in den amorphen oder thermodynamisch metastabilen Zustand überführt wird, um die Wirkstofflöslichkeit zu erhöhen.

30 Das beispielsweise durch die Lösemethode, das Schmelz- oder das Schmelzextrusionsverfahren gewonnene, Wirkstoff (I) in amorpher Form bzw. metastabilen Kristallmodifikation(en) enthaltende Produkt kann unterschiedlich weiterverarbeitet werden:

Es kann beispielsweise zerkleinert werden und als Pulver oder Granulat verabreicht werden, gegebenenfalls nach Abfüllung als Sachet oder in Kapseln. Dabei können übliche pharmazeutische Hilfsstoffe zugesetzt werden wie beispielsweise Füllstoffe, Fließregulierungsmittel, Adsorbentien, Netzmittel, Aromen und Farbstoffe.

- 5 Weiterhin kann das den Wirkstoff (I) in amorpher Form bzw. metastabilen Kristallmodifikationen enthaltende Produkt zu Tablettenformulierungen weiterverarbeitet werden. Dazu kann es geschnitten, gemahlen und mit üblichen Tablettierhilfsstoffen wie Füllstoffen und Trockenbindemitteln (beispielsweise Cellulosepulver, mikrokristalline Cellulose, verkieselte mikrokristalline Cellulose, Dicalciumphosphat, Tricalciumphosphat, Magnesiumtrisilikat, Mannitol,
- 10 Maltitol, Sorbitol, Xylitol, Laktose, Dextrose, Maltose, Saccharose, Glucose, Fructose oder Maltodextrine), Zerfallsförderern/Sprengmittel (beispielsweise Carboxymethylcellulose, Croscarmellose (quervernetzte Carboxymethylcellulose), Crospovidone (quervernetztes Polyvinylpyrrolidon), L-HPC (niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose), Natriumcarboxy-methylstärke, Natriumglykolat der Kartoffelstärke, partiell hydrolysierte Stärke, Weizenstärke, Maisstärke,
- 15 Reisstärke oder Kartoffelstärke), Schmier-, Gleit-, und Fließregulierungsmitteln wie Fumarsäure, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Calciumstearat, Natriumstearyl fumarat, höhermolekulare Fettalkohole, Polyethylenglykole, Stärke (Weizen-, Reis-, Mais- oder Kartoffelstärke), Talkum, hochdisperses (kolloidales) Siliciumdioxid, Magnesiumoxid, Magnesiumcarbonat oder Calciumsilikat, Adsorbentien, Aromen und Farbstoffen gemischt, zu Tabletten verpresst und diese
- 20 gegebenenfalls anschließend noch lackiert werden. Geeignete Materialien für einen Lichtschutz- und/oder Farb- lack sind beispielsweise Polymere wie Polyvinylalkohol, Hydroxypropylcellulose und/oder Hydroxypropylmethylcellulose, gegebenenfalls in Kombination mit geeigneten Weichmachern wie beispielsweise Polyethylenglykol oder Polypropylenglykol und Pigmenten wie beispielsweise Titandioxid oder Eisenoxiden. Bei den Tabletten handelt es sich vorzugsweise um
- 25 schnell zerfallende Tabletten mit einer Zerfallszeit von maximal 30 Minuten.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Tablettenformulierung, wobei mit Hilfe der Lösemethode, vorzugsweise mit Hilfe des Schmelzverfahrens, ganz besonders bevorzugt mit Hilfe der Schmelzextrusion ein Wirkstoff (I) in amorpher Form bzw. metastabiler Kristallmodifikation enthaltende feste Lösung bzw. Extrudat

30 hergestellt wird, welche(s) dann gemahlen, mit weiteren dem Fachmann bekannten pharmazeutischen Hilfsstoffen gemischt und in Kapseln oder als Sachet abgefüllt werden oder mit weiteren dem Fachmann bekannten Tablettierhilfsmitteln (s.o.) gemischt und anschließend vorzugsweise mittels Direkttablettierung zu Tabletten verpresst wird, die abschließend mit einem Lack überzogen werden können. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.

Weiterhin kann das durch Schmelzverfahren gewonnene, Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder metastabiler Kristallmodifikation enthaltende Produkt in Form multipartikulärer Darreichungsformen hergestellt werden. Unter dem Begriff „multipartikuläre Darreichungsformen“ werden erfindungsgemäß solche Formulierungen verstanden, die aus mehreren kleinen Partikeln wie  
5 beispielsweise sphärischen Granulaten (Pellets) oder Minitabletten bestehen. Der Durchmesser dieser Partikel beträgt in der Regel 0.5 bis 3.0 mm. Die geschnittenen und ausgerundeten Extrudate oder kleinformatigen Tabletten (Mini-Tabletten mit max. 3 mm Durchmesser) können gegebenenfalls lackiert werden und in Kapseln abgefüllt oder als Sachet zubereitet werden. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Weiterverarbeitung zu größeren Tabletten, die nach Kontakt mit  
10 Wasser/Magensaft durch schnellen Zerfall die Primärgranulate/-pellets freigeben. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Darreichungsformen, vorzugsweise Kapseln, Sachets oder Tabletten, enthaltend die oben beschriebenen multipartikulären Darreichungsformen.

15 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen multipartikulären pharmazeutischen Darreichungsformen, wobei vorzugsweise durch Schmelzextrusion ein Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthaltendes Extrudat erhalten wird. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird durch Schneiden dieses Extrudatstranges und gegebenenfalls  
20 anschließendes Ausrunden direkt eine pelletförmige multipartikuläre Darreichungsform hergestellt. Die so erhaltenen Pellets können anschließend mit einem Lack überzogen werden und in Kapseln oder als Sachet abgefüllt werden. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße feste, oral applizierbare, Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation(en) enthaltende pharmazeutische Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.  
25

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung,  
30 enthaltend amorphen und/oder thermodynamisch metastabilen Wirkstoff (I) zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von arteriellen und/oder venösen thromboembolischen Erkrankungen wie Myocardinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder

aortokoronarem Bypass, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen Venenthrombosen. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren, den amorphen und/oder thermodynamisch metastabilen Wirkstoff (I) enthaltende pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von arteriellen und/oder venösen thromboembolischen Erkrankungen wie Myocardinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen Venenthrombosen. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) zur Herstellung einer erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von arteriellen und/oder venösen thromboembolischen Erkrankungen durch Verabreichung einer erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren, Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthaltende pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.

Die Erfindung wird nachstehend durch bevorzugte Ausführungsbeispiele näher erläutert, auf welche sie jedoch nicht eingeschränkt ist. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich nachstehend alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

### Experimenteller Teil

Die in vitro Freisetzungsforschungen werden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) bei einer Temperatur von 37 °C durchgeführt. Die Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers liegt bei 75 UpM (Umdrehungen pro Minute) in 900 mL einer Acetatpufferlösung von pH 4.5, die hergestellt wird aus 29.9 g Natriumacetatdihydrat und 16.6 mL Eisessig in 10 L Wasser.

Die Untersuchungen erfolgen dabei unter sink- oder non-sink-Bedingungen.

Sink-Bedingungen: Die Bestimmung der Wirkstofffreisetzungsrates erfolgt unter sink-Bedingungen. Je nach zu prüfender Wirkstoffdosis kann zur Einstellung der sink-Bedingungen ein Tensid, vorzugsweise Natriumlaurylsulfat eingesetzt werden. Die Löslichkeit des Mediums für den Wirkstoff (I) wird ggf. durch Zusatz von Tensid, vorzugsweise Natriumlaurylsulfat, so eingestellt, dass sie um den Faktor 3 bis 10 höher ist als die Sättigungslöslichkeit der zu prüfenden Wirkstoffdosis.

Non-sink-Bedingungen: Die Untersuchungen zur Überprüfung der Übersättigung (Löslichkeitserhöhung) erfolgen ohne Zusatz eines Tensids und mit einer freizusetzenden Dosis von 20 mg Wirkstoff (I).

Die im Folgenden beschriebenen in vitro Freisetzungsforschungen wurden unter non-sink-Bedingungen durchgeführt, um das Übersättigungsverhalten der Beispielformulierungen zu demonstrieren.

### Vergleichsformulierungen:

Zur Verdeutlichung des Übersättigungsverhaltens der Beispielformulierungen 1 bis 6 (s. u.) wurden als Vergleich die in vitro Freisetzungsforschungen (non-sink-Bedingungen) des mikronisierten kristallinen Wirkstoffes (I) in der thermodynamisch stabilen Kristallmodifikation I sowie einer schnell freisetzenden, durch Wirbelschichtgranulation hergestellten Tablettenformulierung enthaltend mikronisierten kristallinen Wirkstoff (I) in der Kristallmodifikation I bestimmt.

#### Vergleichformulierung 1.1

In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) des mikronisierten ( $X_{50} = 4 \mu\text{m}$  ;  $X_{90} = 10 \mu\text{m}$ ) kristallinen Wirkstoffes (I) in der Kristallmodifikation I; Wirkstoffdosis 20 mg:

<b>Zeit [min]</b>	15	30	60	90
<b>Freisetzung [%]</b>	23	34	41	44

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

#### Vergleichsformulierung 1.2

- In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) einer Tablettenformulierung enthaltend 10 mg mikronisierten kristallinen Wirkstoff (I) in der Kristallmodifikation I; Wirkstoffdosis 20 mg durch Applikation von 2 Tabletten je Vessel:

<b>Zeit [min]</b>	15	30	60	90
<b>Freisetzung [%]</b>	46	50	52	52

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Bei der Tablettenformulierung handelte es sich um die in WO 2005/060940 im experimentellen Teil unter Ziffer 5.1 hinsichtlich Zusammensetzung und Herstellung beschriebenen Tablette B, die anschließend noch lackiert worden ist mit folgender Zusammensetzung des Lacks (in mg/Tablette):

- |    |                                    |          |
|----|------------------------------------|----------|
| 10 | Hydroxypropylmethylcellulose 15 cp | 1.5 mg   |
|    | Polyethylenglykol 3.350            | 0.5 mg   |
|    | Titandioxid                        | 0.485 mg |
|    | Eisenoxid rot                      | 0.015 mg |

#### Beispielformulierung 1:

- 15 Wirkstoffschmelze in PEG 6000 enthaltend Wirkstoff (I) in thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation:

Wirkstoff (I), mikronisiert (MOD 1)	200 g
Polyethylenglykol 6000	<u>1.800 g</u>
	2.000 g

- 20 Herstellung:

Polyethylenglykol wird in einem heizbaren Reaktionsgefäß (mit Rührer und Temperaturfühler) geschmolzen. Nach Erreichen einer Temperatur von ca. 210°C wird der mikronisierte Wirkstoff (I) zugegeben und weiter geheizt. Nach Erreichen einer Temperatur von 220-230°C wird die klare

Schmelze in Bleche abgelassen und diese mit Hilfe von Trockeneis gekühlt. Nach Raspeln erfolgt die Zerkleinerung in einer Prallmühle, so dass ein pulverförmiges Produkt entsteht.

In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) der Beispielformulierung 1 (Wirkstoffdosis 20 mg):

<b>Zeit [min]</b>	15	30	60	90
<b>Freisetzung [%]</b>	48	71	82	87

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

- 5 Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 1 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I) (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2 höhere Löslichkeit feststellbar.

**Beispielformulierung 2:**

Schmelzextrudat mit Hydroxypropylcellulose enthaltend amorphen Wirkstoff (I):

10	Wirkstoff (I), mikronisiert (MOD 1)	450 g
	Hydroxypropylcellulose (Typ HPC-M, Nisso)	3900 g
	Xylitol	<u>900 g</u>
		5250 g

Herstellung:

- 15 Mikronisierter Wirkstoff (I), Hydroxypropylcellulose und Xylitol werden gemischt und in einem Doppelschneckenextruder (Leistriz Micro 18 PH) mit einer Austrittsdüse von 2 mm Durchmesser verarbeitet. Die Mischung wird mit einem Durchsatz von ca. 1 kg/h und folgenden Temperaturen der Heizzonen extrudiert: 20 °C (Zone 1), 100 °C (Zone 2), 174 °C (Zone 3) und 194 °C (Zonen 4-8 sowie Düsenaustritt). Der erhaltene Extrudatstrang wird in etwa 1 mm große Stücke geschnitten
- 20 und anschließend in einer Prallmühle gemahlen.

In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) der Beispielformulierung 2 (Wirkstoffdosis 20 mg; Siebfraction < 315 µm):

<b>Zeit [min]</b>	15	30	60	90
<b>Freisetzung [%]</b>	36	66	85	90

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 2 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I) (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2.1 höhere Löslichkeit feststellbar.

**Beispielformulierung 3:**

- 5 Schmelzextrudat mit Polyvinylpyrrolidon enthaltend amorphem Wirkstoff (I):

Wirkstoff (I), mikronisiert (MOD 1)	220 g
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 25, BASF)	1985 g
Xylitol	<u>245 g</u>
	2450 g

- 10 Herstellung:

Mikronisierter Wirkstoff (I), Polyvinylpyrrolidon und Xylitol werden gemischt und in einem Doppelschneckenextruder (Leistritz Micro 18 PH) mit einer Austrittsdüse von 2 mm Durchmesser verarbeitet. Die Mischung wird mit einem Durchsatz von ca. 1 kg/h und folgenden Temperaturen der Heizzonen extrudiert: 20°C (Zone 1), 100°C (Zone 2), 180°C (Zone 3) und 200°C (Zonen 4-8  
15 sowie Düsenaustritt). Der erhaltene Extrudatstrang wird in etwa 1 mm große Stücke geschnitten und anschließend in einer Prallmühle gemahlen.

In vitro Freisetzung der Beispielformulierung 3 (Wirkstoffdosis 20 mg; Siebfraction < 315 µm):

<b>Zeit [min]</b>	15	30	60	90
<b>Freisetzung [%]</b>	66	93	97	97

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

- 20 Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 3 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I) (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2.4 höhere Löslichkeit feststellbar.

**Beispielformulierung 4:**

Tabletten enthaltend Wirkstoff (I) in metastabiler Kristallmodifikation in Form einer PEG-Schmelze

- 25 Zusammensetzung für 10 mg Wirkstoff (I) enthaltende Tabletten (mg/Tablette):

	Wirkstoff (I)-PEG 6000-Schmelze (s. Beispiel 1)	100 mg *
	Mikrokristalline Cellulose	270 mg
	Mannitol (Pearlitol SD 200, Roquette)	200 mg
	Croscarmellose (Ac-Di-Sol, FMC)	20 mg
5	Hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil 200, Degussa)	4 mg
	Magnesiumstearat	<u>6 mg</u>
		600 mg

(\* Menge wird entsprechend des aktuellen Wirkstoffgehaltes angepasst; Ausgleichsstoff ist mikrokristalline Cellulose)

10 Herstellung:

Eine Wirkstoff (I)-PEG-Schmelze wird wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt. Nach Siebung (0.63 mm) werden die weiteren Hilfsstoffe (siehe obige Tabelle) zugemischt und diese Mischung auf einer Tablettenpresse zu Tabletten im Oblongformat 17 x 7 mm mit einer Biegefestigkeit von ca. 40 N verpresst.

15 In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) der Beispielformulierung 4 (Wirkstoffdosis 20 mg; 2 Tabletten/Vessel):

<b>Zeit [min]</b>	15	30	60	90
<b>Freisetzung [%]</b>	65	78	88	93

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 4 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I) (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2.1 höhere Löslichkeit feststellbar.

**Beispielformulierung 5:**

Tabletten enthaltend amorphen Wirkstoff (I) in Form eines HPC-Schmelzextrudates

Zusammensetzung für 10 mg Wirkstoff (I) enthaltende Tabletten (mg/Tablette):

	Wirkstoff (I)-HPC-Extrudat (s. Beispiel 2)	117 mg *
	Mikrokristalline Cellulose	253 mg
	Milchzucker (Tabletose, Meggle)	200 mg
	Croscarmellose (Ac-Di-Sol, FMC)	20 mg
5	Hochdispertes Siliziumdioxid (Aerosil 200, Degussa)	4 mg
	Magnesiumstearat	<u>6 mg</u>
		600 mg

(\* Menge wird entsprechend des aktuellen Wirkstoffgehaltes angepasst; Ausgleichsstoff ist mikrokristalline Cellulose)

10 Herstellung:

Ein Wirkstoff (I)-HPC-Schmelzextrudat wird wie in Beispiel 2 beschrieben hergestellt. Nach Siebung (0.4 mm) werden die weiteren Hilfsstoffe (siehe obige Tabelle) zugemischt und diese Mischung auf einer Tablettenpresse zu Tabletten im Oblongformat 17 x 7 mm mit einer Biegefestigkeit von ca. 40 N verpresst.

15 In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) der Beispielformulierung 5 (Wirkstoffdosis 20 mg; 2 Tabletten/Vessel):

<b>Zeit [min]</b>	15	30	60	90
<b>Freisetzung [%]</b>	100	101	101	101

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 5 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I) (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2.5 höhere Löslichkeit feststellbar.

20

**Beispielformulierung 6:**

Nach der Lösemethode hergestelltes Granulat mit Polyvinylpyrrolidon enthaltend Wirkstoff (I) in amorpher Form:

	Wirkstoff (I), mikronisiert (MOD 1)	4.0 g
25	Polyvinylpyrrolidon 25	28.0 g
	Eisessig (Essigsäure rein)	<u>140.0 g</u>
		172.0 g

**Herstellung:**

In einem Rotationsverdampfer wird Wirkstoff (I) in Eisessig bei einer Temperatur von ca. 90 – 100°C gelöst und das Lösemittel anschließend unter Vakuum abdestilliert. Die verbleibende Masse wird grob zerkleinert und in einen Vakuumtrockenschrank überführt. Im Vakuum erfolgt die  
5 Trocknung für ca. 48 Stunden bei einer Temperatur von 100 – 120 °C. Das Granulat wird gemörsert und gesiebt (< 1 mm).

In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) der Beispielformulierung 6 (Wirkstoffdosis 20 mg):

<b>Zeit [min]</b>	15	30	60	90
<b>Freisetzung [%]</b>	79	82	83	83

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 6 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I)  
10 (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2 höhere Löslichkeit feststellbar.

**Bioverfügbarkeit****1 ) Vergleichsstudie in Ratten (3 mg/kg)**

Zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit wurden männlichen Wistar-Ratten jeweils 3 mg/kg  
15 Wirkstoff (I) appliziert:

- a) in Form der Beispielformulierung 1 (suspendiert in Wasser)
- b) in Form der Beispielformulierung 2 (suspendiert in Wasser)
- c) in Form der Beispielformulierung 3 (suspendiert in Wasser)
- d) in Form des mikronisierten kristallinen Wirkstoffes in der thermodynamisch stabilen Kristall-  
20 modifikation I (suspendiert in 0.5%iger wässriger Methylhydroxyethylcellulose (Handelsname: Tylose MH 300))

In der folgenden Tabelle sind die entsprechenden pharmakokinetischen Parameter aufgelistet (geometrische Mittelwerte):

	AUC (0-24) [mg·h/L]	AUC (0-24) <sub>norm</sub> [kg·h/L]	C <sub>max</sub> [mg/L]	C <sub>max, norm</sub> [kg/L]
Beispielformulierung 1	2.45	0.818	0.721	0.240
Beispielformulierung 2	2.70	0.900	0.996	0.332
Beispielformulierung 3	2.79	0.931	0.961	0.320
Kristalliner, mikronisierter Wirkstoff	0.762	0.254	0.222	0.074

Ergebnis:

Beispielformulierung 1 enthaltend Wirkstoff (I) in thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation und Beispielformulierungen 2 und 3 enthaltend Wirkstoff (I) in amorpher Form weisen im Vergleich zur Applikation des kristallinen mikronisierten Wirkstoffes in der thermodynamisch stabilen Kristallmodifikation I eine deutlich verbesserte Bioverfügbarkeit auf (Faktor 3.2 für Beispielformulierung 1; Faktor 3.5 für Beispielformulierung 2 und Faktor 3.7 für Beispielformulierung 3).

**2) Vergleichstudie in Hunden (150 mg/kg)**

10 Zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit wurden 4 Beagle-Hunden jeweils 150 mg/kg Wirkstoff (I) cross-over appliziert:

e) in Form der Beispielformulierung 1 (suspendiert in Wasser)

f) in Form des mikronisierten kristallinen Wirkstoffes in der Kristallmodifikation I (suspendiert in wässriger Methylhydroxyethylcellulose (0.5 %) (Handelsname: Tylose MH 300) unter  
15 Zusatz von 2% Solutol HS 15)

In der folgenden Tabelle sind die entsprechenden pharmakokinetischen Parameter aufgelistet (geometrische Mittelwerte):

	AUC (0-24) [mg·h/L]	AUC (0-24) <sub>norm</sub> [kg·h/L]	C <sub>max</sub> [mg/L]	C <sub>max, norm</sub> [kg/L]
Beispielformulierung 1	44.5	0.297	7.54	0.050
Kristalliner, mikronisierter Wirkstoff	12.2	0.081	2.22	0.015

Ergebnis:

Beispielformulierung 1 enthaltend Wirkstoff (I) in thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation weist im Vergleich zur Applikation des kristallinen mikronisierten Wirkstoffes in der thermodynamisch stabilen Kristallmodifikation I eine deutlich verbesserte Bioverfügbarkeit auf (Faktor 3.6).

**3) Vergleichstudie in Hunden (20 mg pro Hund entsprechend ca. 2 mg/kg)**

Zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit wurden 4 weiblichen Beagle-Hunden jeweils 20 mg (also ca. 2 mg/kg) Wirkstoff (I) in Form folgender Tablettenformulierungen cross-over appliziert:

- 10 a) in Form der Vergleichsformulierung 1.2 (Applikation von jeweils 2 Tabletten/Hund)  
b) in Form der Beispielformulierung 4 (Applikation von jeweils 2 Tabletten/Hund)

In der folgenden Tabelle sind die entsprechenden pharmakokinetischen Parameter aufgelistet (geometrische Mittelwerte):

	AUC (0-24) [mg·h/L]	AUC (0-24) <sub>norm</sub> [kg·h/L]	C <sub>max</sub> [mg/L]	C <sub>max, norm</sub> [kg/L]
Vergleichsformulierung 1.2	1.84	0.938	0.447	0.228
Beispielformulierung 4	2.71	1.39	0.665	0.341

15 Ergebnis:

Beispielformulierung 4 enthaltend Wirkstoff (I) in thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation weist im Vergleich zur Vergleichsformulierung 1.2 (Tablette enthaltend kristallinen

mikronisierten Wirkstoff (I) in der thermodynamisch stabilen Kristallmodifikation I) eine verbesserte Bioverfügbarkeit auf (Faktor ca. 1.5).

**Patentansprüche**

1. Feste, oral applizierbare, 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) enthaltende pharmazeutische Darreichungsform mit schneller Freisetzung, dadurch gekennzeichnet, dass
  - 5 (a) sie Wirkstoff (I) in amorpher Form oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthält und
  - (b) 80 % des Wirkstoffes (I) in einem Zeitraum von weniger als 2 Stunden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) freigesetzt werden.
2. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass
  - 10 80 % des Wirkstoffes (I) in einem Zeitraum von maximal 1 Stunde gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) freigesetzt werden.
3. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass diese Darreichungsform in in vitro Freisetzungsversuchen unter non-sink-Bedingungen im Vergleich zu mikronisiertem Wirkstoff (I) in der thermodynamisch stabilen
  - 15 Kristallmodifikation I Übersättigungsverhalten zeigt.
4. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass diese Darreichungsform in in vitro Freisetzungsversuchen gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) unter non-sink-Bedingungen in 900 mL Acetatpuffer bei pH 4.5 ohne Tensidzusatz bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers von
  - 20 75 UpM in einem Zeitraum von einer Stunde bei einer zu prüfenden Gesamtwirkstoffmenge von 20 mg Wirkstoff (I) mindestens eine um den Faktor 1.5 höhere Menge an Wirkstoff (I) freisetzt als 20 mg mikronisierter Wirkstoff (I) in der thermodynamisch stabilen Kristallmodifikation I.
5. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) über eine Lösemethode amorphisiert oder in eine thermodynamisch metastabile Kristallmodifikation überführt wird.
  - 25
6. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass Essigsäure als Lösemittel eingesetzt wird, und ein oder mehrere geeignete Hilfsstoffe, vorzugsweise Polyvinylpyrrolidon, zugesetzt werden und der Wirkstoff (I) in der nach der
  - 30 Lösemethode vorliegenden Mischung in einer Konzentration von 0.1 bis 30 % vorliegt.

7. Pharmazeutische Darreichungsform enthaltend ein den Wirkstoff (I) enthaltendes Granulat gemäß Anspruch 5.
8. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 7 in Form einer Kapsel, eines Sachets oder einer Tablette.
- 5 9. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform gemäß Anspruch 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass mit Hilfe der Lösemethode eine den Wirkstoff (I) enthaltende Mischung hergestellt wird, welche gemahlen, mit weiteren pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen gemischt wird und anschließend als Sachet oder Kapsel abgefüllt wird oder nach Mischung mit Tablettierhilfsstoffen, vorzugsweise mittels Direkt-  
10 tablettierung, zu Tabletten verpresst wird, die abschließend lackiert werden können.
10. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) über ein Schmelzverfahren amorphisiert oder in eine thermodynamisch metastabile Kristallmodifikation überführt wird.
11. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass ein  
15 oder mehrere geeignete Hilfsstoffe, vorzugsweise ein Polyethylenglykol, bei dem Schmelzverfahren eingesetzt werden und der Wirkstoff (I) in der nach dem Schmelzvorgang vorliegenden Mischung in einer Konzentration von 0.1 bis 30 % vorliegt.
12. Pharmazeutische Darreichungsform enthaltend ein den Wirkstoff (I) enthaltende Wirkstoffschmelze gemäß Anspruch 10.
- 20 13. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 12 in Form einer Kapsel, eines Sachets oder einer Tablette.
14. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform gemäß Anspruch 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass mit Hilfe des Schmelzverfahrens eine den Wirkstoff (I) enthaltende Mischung hergestellt wird, welche gemahlen, mit weiteren pharmazeutisch  
25 geeigneten Hilfsstoffen gemischt wird und anschließend als Sachet oder Kapsel abgefüllt wird oder nach Mischung mit Tablettierhilfsstoffen, vorzugsweise mittels Direkttablettierung, zu Tabletten verpresst wird, die abschließend lackiert werden können.
15. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) über Schmelzextrusion amorphisiert oder in eine thermodynamisch  
30 metastabile Kristallmodifikation überführt wird.

16. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass als Polymer bei der Schmelzextrusion Hydroxypropylcellulose (HPC) oder Polyvinylpyrrolidon (PVP) eingesetzt wird, der Polymer-Anteil im Schmelzextrudat mindestens 40 % beträgt und der Wirkstoff (I) im Schmelzextrudat in einer Konzentration von 0.1 bis 20 % vorliegt.
17. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein pharmazeutisch geeigneter Stoff in einer Konzentration von 0.2 bis 40 % als Weichmacher für das Polymer und/oder zur Erniedrigung der Schmelztemperatur des Wirkstoffes (I) zugesetzt wird.
18. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass der pharmazeutisch geeignete Zusatzstoff ein Zuckeralkohol ist.
19. Pharmazeutische Darreichungsform enthaltend ein den Wirkstoff (I) enthaltendes Schmelzextrudat gemäß Anspruch 15.
20. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 19 in Form einer Kapsel, eines Sachets oder einer Tablette.
21. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform gemäß Anspruch 15 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass mit Hilfe der Schmelzextrusion ein den Wirkstoff (I) enthaltendes Extrudat hergestellt wird, welches gemahlen, mit weiteren pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen gemischt wird und anschließend als Sachet oder Kapsel abgefüllt wird oder nach Mischung mit Tablettierhilfsstoffen, vorzugsweise mittels Direkttablettierung, zu Tabletten verpresst wird, die abschließend lackiert werden können.
22. Multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, 10 bis 12 und 15 bis 19.
23. Multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass der Durchmesser der Partikel 0.5 bis 3.0 mm beträgt.
24. Pharmazeutische Darreichungsform enthaltend multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 22 oder 23.
25. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 24 in Form einer Kapsel, eines Sachets oder einer Tablette.

26. Verfahren zur Herstellung einer multipartikulären pharmazeutischen Darreichungsform, wie in einem der Ansprüche 22 bis 25 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass durch Schmelzextrusion ein den Wirkstoff (I) enthaltender Extrudatstrang hergestellt wird, der geschnitten wird.
- 5 27. Verfahren gemäß Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass die nach Schneiden des Extrudatstranges erhaltenen Formkörper ausgerundet werden.
28. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, dass die erhaltenen Formkörper lackiert werden.
29. Arzneimittel, enthaltend eine feste, oral applizierbare pharmazeutische Darreichungsform mit einer schnellen, wie in Anspruch 1 definierten Freisetzung des Wirkstoffes (I).
- 10 30. Verwendung einer festen, oral applizierbaren, den Wirkstoff (I) enthaltenden pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung, wie in Anspruch 1 definiert, zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
31. Verwendung einer festen, oral applizierbaren, den Wirkstoff (I) enthaltenden pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Freisetzung, wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
- 15 32. Verwendung nach Anspruch 30 oder 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.
- 20 33. Verwendung nach Anspruch 32 zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Myocardinfarkt, Angina Pectoris, Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen Venenthrombosen.
- 25 34. Verwendung von 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform, wie in Anspruch 1 definiert.
- 30 35. Verfahren zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen durch Verabreichung einer festen, oral applizierbaren, den Wirkstoff

(I) enthaltende pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstoff-freisetzung, wie in Anspruch 1 definiert.

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
19. April 2007 (19.04.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2007/042146 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation:  
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/009373
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
27. September 2006 (27.09.2006)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
10 2005 048 824.2  
10. Oktober 2005 (10.10.2005) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal (DE). MISSELWITZ, Frank [DE/DE]; Wielandstr. 15, 69120 Heidelberg (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG; Law and Patents Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

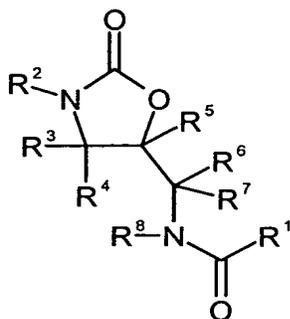
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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

(54) Title: MICROANGIOPATHY TREATMENT AND PREVENTION

(54) Bezeichnung: BEHANDLUNG UND PROPHYLAXE VON MIKROANGIOPATHIEN



(I) (57) Abstract: The invention relates to the use of Xa-factor selective inhibitors, in particular oxazolidinones of formula (I) for treating and/or preventing microangiopathies and to the use thereof for producing drugs for treating and/or preventing microangiopathies.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von von selektiven Faktor Xa-Inhibitoren, insbesondere von Oxazolidinonen der Formel (I), zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Mikroangiopathien sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Mikroangiopathien.



WO 2007/042146 A1

### Behandlung und Prophylaxe von Mikroangiopathien

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von selektiven Faktor Xa-Inhibitoren, insbesondere von Oxazolidinonen der Formel (I), zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Mikroangiopathien sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Mikroangiopathien.

Oxazolidinone der Formel (I) sind aus WO 01/047919 bekannt und wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa und als Antikoagulantien.

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

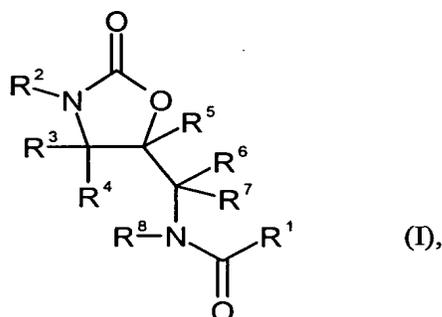
Mikroangiopathien sind ein durch Stenosierung und Thrombosierung kleiner und kleinster Gefäße bedingtes Krankheitsbild. Häufige Ursache von Mikroangiopathien sind embolisierende Mikrothromben aus proximalen Gefäßen, Endothelschädigungen mit überschießender Aktivierung von Thrombozyten und der Gerinnung. So stellen bei der Pathogenese der Mikroangiopathie

Endotheldefekte ein entscheidendes pathophysiologisches Substrat dar. Die normale, intakte Endothelauskleidung der Blutgefäße ist athrombogen. Bei Verletzungen treten thrombogene Eigenschaften des Endothels in den Vordergrund. Entstehende Thromben führen zur mikroangiopathischen Hämolyse, zum Verschluss kleiner Gefäße und zur Organischämie.

- 5 Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass selektive Faktor Xa-Inhibitoren, insbesondere Oxazolidinone der Formel (I), auch zur Behandlung und Verhinderung von Mikroangiopathien geeignet sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von selektiven Faktor Xa-Inhibitoren zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Mikroangiopathien.

- 10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist insbesondere die Verwendung von Verbindungen der Formel (I)



in welcher:

- 15  $R^1$  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

- 20 sowie ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Mikroangiopathien.

Bevorzugt ist hierbei die Verwendung von Verbindungen der Formel (I),

worin

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; Amino; Aminomethyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy; 5 Imidazolinyll; -C(=NH)NH<sub>2</sub>; Carbamoyl; und Mono- und Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-aminocarbonyl,

R<sup>2</sup> für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

10 B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

15 wobei:

der Rest „A“ für (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, vorzugsweise für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

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

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten 4- bis 9-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

25 der Rest „M“ für -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, -SO<sub>2</sub>- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxy-methoxy; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkylcarbonyl; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OR<sup>30</sup>; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl,

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR<sup>27</sup>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

10 wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl, Carbamoyl, Trifluormethyl, Phenyl oder Pyridyl bedeuten,

15 und/oder

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

20 R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, -CH<sub>2</sub>C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup> oder -COR<sup>33</sup> bedeuten,

wobei

25 R<sup>33</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Acetyl substituiert sein kann, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl, Trifluormethyl, Tetrahydrofuranyl oder

30 Butyrolacton bedeutet,

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen

sowie ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ebenfalls bevorzugt ist hierbei die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

5 worin

$R^1$  für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, Amino, Aminomethyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,

10

$R^2$  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 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, vorzugsweise für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, 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;

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, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

5 der Rest „M“ für -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

10 die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxy-methoxy; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OR<sup>30</sup>; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl,

15 wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR<sup>27</sup>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

20 und/oder

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

25 R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylaminocarbonyl oder -CH<sub>2</sub>C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup> bedeuten,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen

sowie ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Besonders bevorzugt ist hierbei die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

5 worin

R<sup>1</sup> für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,

10 R<sup>2</sup> 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-,

wobei:

20 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;

25 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethoxy; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

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

R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen

sowie ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Insbesondere bevorzugt ist hierbei die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

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

5 R<sup>2</sup> für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

10 B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

15 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;

20 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der ein Stickstoffatom und gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom und/oder Hetero-Kettenglied aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub> und O; oder bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub> und O enthält;

der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethoxy; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

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

R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen

sowie ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ganz besonders bevorzugt ist hierbei die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

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

R<sup>2</sup> für D-A- steht:

wobei:

5 der Rest „A“ für Phenylen steht;

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

der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoffatom eine Carbonylgruppe besitzt und

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

wobei

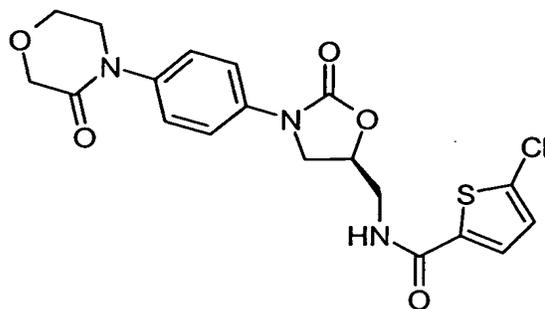
die zuvor definierten Gruppe „A“ in der meta-Position bezüglich der Verknüpfung zum Oxazolidinon gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Rest aus

15 der Gruppe von Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Methyl oder Cyano,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> für Wasserstoff stehen

sowie ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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



20

sowie ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

5 Substituierte Aryl- und Heteroarylphenyloxazolidinone, bei denen an das N-Atom des Oxazolidinonrings ein ein- oder mehrfach substituierte Phenylrest gebunden sein kann und die in der 5-Position des Oxazolidinonrings einen unsubstituierten N-Methyl-2-thiophencarboxamid-Rest aufweisen können, sowie ihre Verwendung als antibakteriell wirkende Substanzen sind bekannt aus den U.S.-Patentschriften US 5 929 248, US 5 801 246, US 5 756 732, US 5 654 435, US  
10 5 654 428 und US 5 565 571.

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

Erfindungsgemäß verwendbare Verbindungen, nachstehend auch als erfindungsgemäße  
15 Verbindungen bezeichnet, sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht  
20 bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung umfasst deshalb die Verwendung der Enantiomeren oder Diastereomeren und ihrer jeweiligen Mischungen.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst  
25 die vorliegende Erfindung die Verwendung sämtlicher tautomere Formen.

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

30 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethan-

sulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluor-  
essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Malein-  
säure und Benzoesäure.

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

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

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

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

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

25 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoff-  
atomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-  
Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden  
Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl ab. Im  
allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bevorzugt ist.

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

(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cycloalkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind Cyclopropyl,  
5 Cyclopentyl und Cyclohexyl.

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

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

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy, n-Hexoxy, n-Heptoxy und n-Oktoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen  
15 wie z.B. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy bevorzugt ist.

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

Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylaminocarbonyl steht für eine Amino-Gruppe, die über eine  
20 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-  
25 methylamino.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl, n-Hexanoyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden  
30 Alkanoylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl bevorzugt ist.

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

(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl steht für einen wie zuvor definierten Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist.

- 5 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxymethoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkanoyloxymethoxy-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Acetoxymethoxy, Propionoxymethoxy, n-Butyroxymethoxy, i-Butyroxymethoxy, Pivaloyloxymethoxy, n-Hexanoyloxymethoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoyloxymethoxy-Gruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>1</sub>-  
10 C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethoxy bevorzugt ist.

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

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

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

- Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer  
30 komplexerer Substituenten ab wie z.B. (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl.

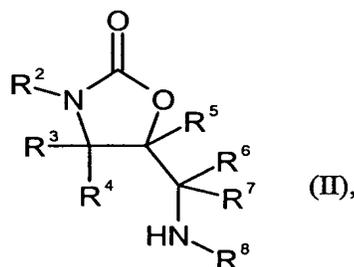
Ein 3- bis 9-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter, mono- oder bicyclischer, gegebenenfalls benzokondensierter Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder

- Heterokettengliedern aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und/oder O steht für einen Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann, der mono- oder bicyclisch sein kann, bei dem an zwei benachbarte Ringkohlenstoffatomen ein Benzolring ankondensiert sein kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyll, Pyrrolinyl, Piperidinyll, 1,2-Dihydropyridinyll, 1,4-Dihydropyridinyll, Piperazinyl, Morpholinyl, Morpholinyl-N-oxid, Thiomorpholinyl, Azepinyl, 1,4-Diazepinyl und Cyclohexyl. Bevorzugt sind Piperidinyll, Morpholinyl und Pyrrolidinyll.

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

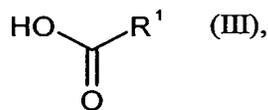
- 10 Die Verbindungen der Formel (I) können hergestellt werden, indem man entweder gemäß einer Verfahrensalternative

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

- 15 die Reste R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben,  
mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)

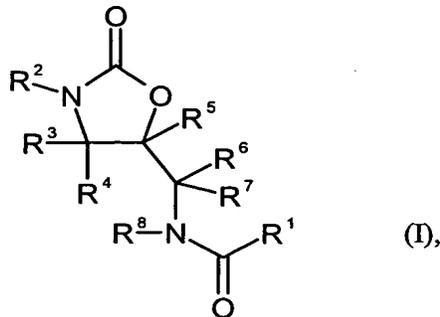


in welcher

der Rest R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,

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

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



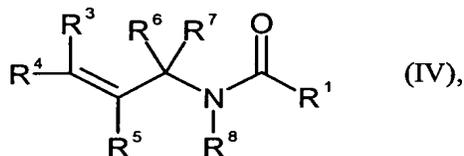
in welcher

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

umsetzt,

oder aber gemäß einer Verfahrensalternative

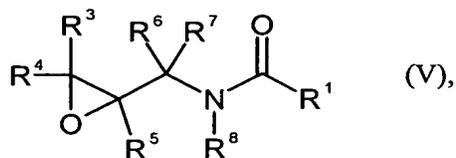
[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



10 in welcher

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

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



15 in welcher

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

überführt,

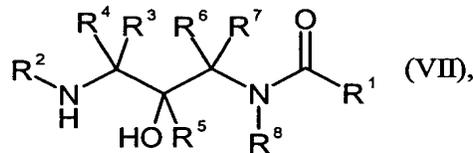
und durch Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators mit einem Amin der allgemeinen Formel (VI)



5 in welcher

der Rest  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

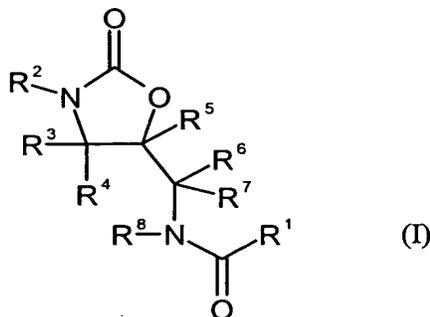


in welcher

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

herstellt und

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



15

in welcher

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

cyclisiert,

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

und/oder

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

und/oder

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

und/oder

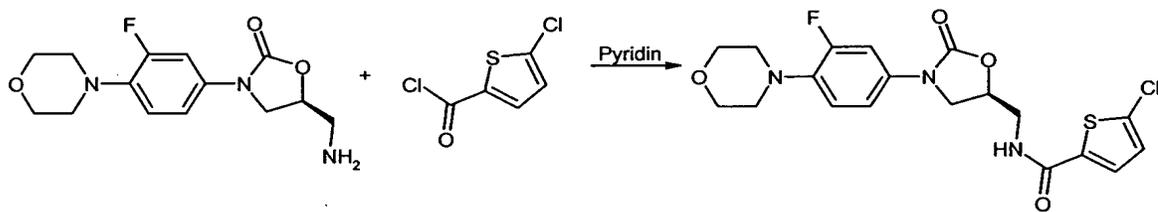
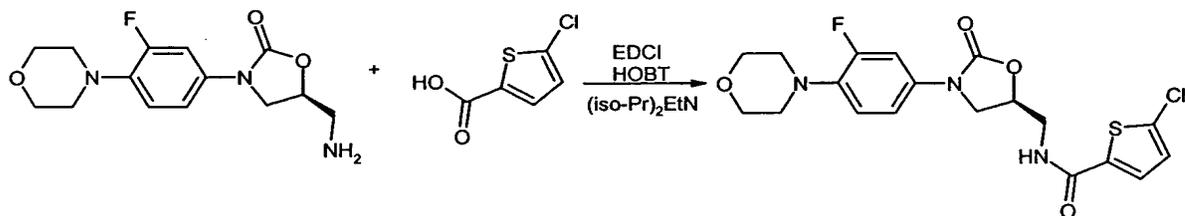
wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung einen Anilin- oder Benzylaminrest im Molekül aufweist, eine Umsetzung dieser Aminogruppe mit verschiedenen Reagenzien wie Carbonsäuren, Carbonsäureanhydriden,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

und/oder

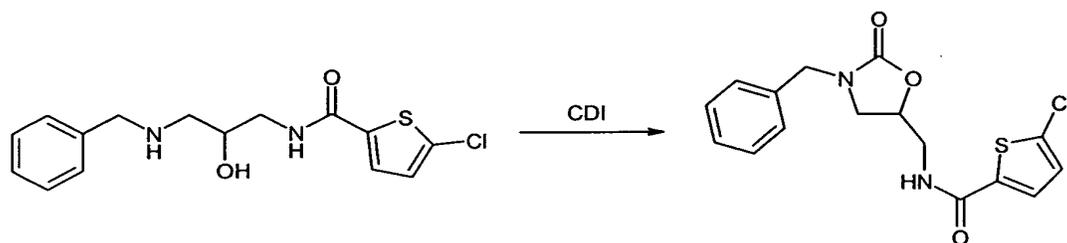
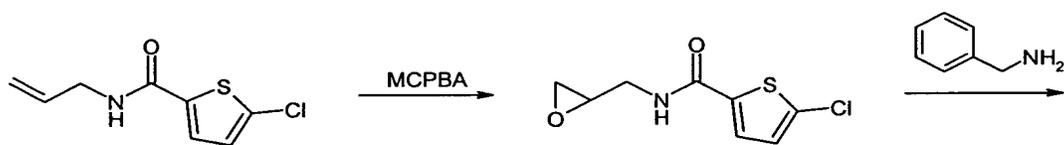
wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung einen Phenylring im Molekül aufweist, eine Reaktion mit Chlorsulfonsäure und anschließende Umsetzung mit Aminen zu den entsprechenden Sulfonamiden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

Die Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

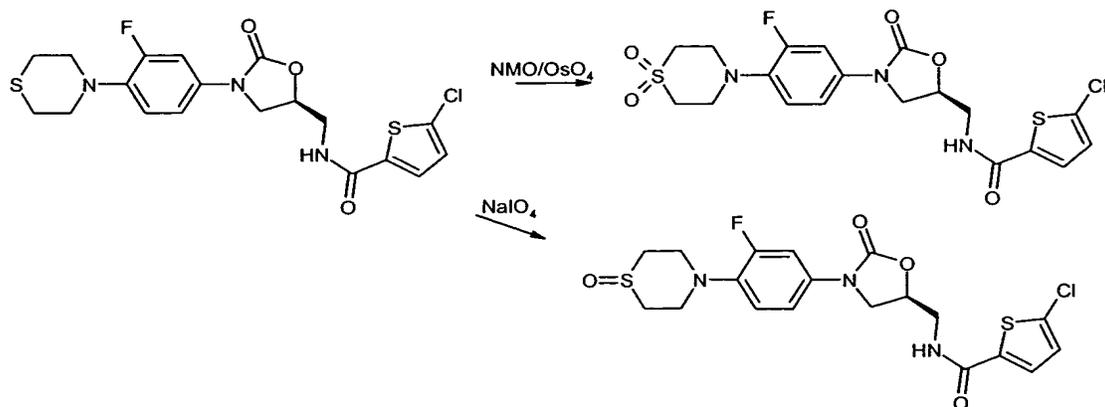
[A]



[B]



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



Als Lösemittel für die zuvor beschriebenen Verfahren eignen sich hierbei organische Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, 5 Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Pyridin, Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Wasser.

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

10 Als Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzien für die zuvor beschriebenen Verfahren eignen hierbei die hierfür üblicherweise verwendeten Reagenzien, beispielsweise *N'*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid • HCl, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Hydroxy-1H-benzotriazol • H<sub>2</sub>O und dergleichen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eine bevorzugt erfindungsgemäß verwendbare Verbindung der Formel (I) ist 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid, die Verbindung aus Beispiel 44.

Der Begriff der Mikroangiopathien im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst Verschluss Syndrome, die vor allem an der Haut und anderen Organen entstehen.

Der Begriff der Mikroangiopathien umfasst weiter die primären Formen der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA), wie die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) und das hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS). TTP ist charakterisiert durch das Auftreten intravasaler Gerinnung mit Ausbildung von Mikrothromben in kleinsten Gefäßen, die alle Organe befallen kann. Bei HUS handelt es sich um ein akutes Krankheitsbild, bei dem es zur Aggregation von Thrombozyten, Hämolyse, Thrombosierung in der Mikrozirkulation und zu konsekutivem Multiorganversagen kommt. Der Begriff der TMA umfasst auch sekundäre Formen, die insbesondere nach Infektionen, Einnahme von Medikamenten (Ciclosporin, Mitomycin, Metamizol u.a.), Endokarditis, Kollagenosen, Malignomen, Transplantationen und in der Schwangerschaft auftreten.

Darüber hinaus können beispielsweise auch diabetische Mikroangiopathien (diabetische Retinopathie, Glomerulopathie, trophische Störungen, diabetisches Gangrän) sowie venöse

okklusive Erkrankungen der Leber, zerebrale Vaskulitis, und Mikrothrombosen der Plazenta, und damit die daraus resultierenden wiederholten Fehlgeburten, behandelt werden.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung selektiver Faktor Xa-Inhibitoren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Verschlussyndromen, insbesondere an der Haut und anderen Organen entstehenden Verschlussyndromen, von primären Formen der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA), insbesondere der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) und des hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS), von sekundären Formen der TMA, insbesondere nach Infektionen, Einnahme von Medikamenten, Endokarditis, Kollagenosen, Malignomen, Transplantationen und in der Schwangerschaft auftretenden sekundären Formen der TMA, von diabetischen Mikroangiopathien, insbesondere diabetischer Retinopathie, Glomerulopathie, trophischen Störungen und diabetischem Gangrän, von venösen okklusiven Erkrankungen der Leber, zerebraler Vaskulitis und Mikrothrombosen der Plazenta sowie der daraus resultierenden wiederholten Fehlgeburten.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Verschlussyndromen, insbesondere an der Haut und anderen Organen entstehenden Verschlussyndromen, von primären Formen der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA), insbesondere der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) und des hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS), von sekundären Formen der TMA, insbesondere nach Infektionen, Einnahme von Medikamenten, Endokarditis, Kollagenosen, Malignomen, Transplantationen und in der Schwangerschaft auftretenden sekundären Formen der TMA, von diabetischen Mikroangiopathien, insbesondere diabetischer Retinopathie, Glomerulopathie, trophischen Störungen und diabetischem Gangrän, von venösen okklusiven Erkrankungen der Leber, zerebraler Vaskulitis und Mikrothrombosen der Plazenta sowie der daraus resultierenden wiederholten Fehlgeburten.

Bei fortschreitender Schädigung kommt es vor allem in hypoxämischen Arealen wie z.B. bei Retinopathien in der Netzhaut zu Gefäßneubildungen (Angiogenese) und damit zu Glaskörperblutungen und Netzhautablösungen. Die durch Gewebethromboplastin (Tissue Factor; TF) ausgelöste Aktivierung der Blutgerinnung fördert die Angiogenese. An diesem Prozess sind mehrere Proteasen (Faktor VIIa, TF-VIIa-Xa Komplex, Faktor FXa, Thrombin) und deren Rezeptoren, PAR1, PAR2 (Protease aktivierbare Rezeptoren), beteiligt. Durch Inhibition von Faktor Xa wird die Bildung von Thrombin gehemmt und damit die Aktivierung von PAR1, die weitere Generierung von VIIa durch Thrombin und damit wiederum die TF-VIIa medierte

Aktivierung von PAR1 und PAR2, sowie die Aktivierung von PAR2 durch FXa. Daher sind FXa Inhibitoren auch geeignet die bei Mikroangiopathien entstehenden schädlichen Kapillaraussprossungen zu reduzieren oder zu verhindern.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung selektiver Faktor Xa-Inhibitoren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bei  
5 Mikroangiopathien entstehenden schädlichen Kapillaraussprossungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bei Mikroangiopathien entstehenden schädlichen Kapillaraussprossungen.

10 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Bekämpfung von Mikroangiopathien in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens eines selektiven Faktor Xa-Inhibitors oder eines Arzneimittels, enthaltend mindestens einen selektiven Faktor Xa-Inhibitor in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

15 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Bekämpfung von Mikroangiopathien in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines Arzneimittels, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

20 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Bekämpfung von bei Mikroangiopathien entstehenden schädlichen Kapillaraussprossungen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens eines selektiven Faktor Xa-Inhibitors oder eines Arzneimittels, enthaltend mindestens einen selektiven Faktor Xa-Inhibitor in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

25 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Bekämpfung von bei Mikroangiopathien entstehenden schädlichen Kapillaraussprossungen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines Arzneimittels, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

30 Die entsprechend der erfindungsgemäßen Verwendung herzustellenden oder erfindungsgemäß zu verwendenden Arzneimittel enthalten mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung,

üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäßen Verbindungen schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale Applikation.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (bei-

spielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung. Die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, jeweils auf das Volumen.

## Beispiele

### **A. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**

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

Als „selektiv“ werden solche Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa bezeichnet, bei denen die IC<sub>50</sub>-Werte für die Faktor Xa-Inhibierung gegenüber den IC<sub>50</sub>-Werten für die Inhibierung anderer Serinproteasen, insbesondere Plasmin und Trypsin, um mindestens das 100-fache kleiner sind, wobei bezüglich der Testmethoden für die Selektivität Bezug genommen wird auf die im  
10 folgenden beschriebenen Testmethoden der Beispiele A.a.1) und A.a.2).

Vorteilhafte pharmakologische Eigenschaften der erfindungsgemäß verwendbaren Verbindungen können durch folgende Methoden festgestellt werden.

#### **a) Testbeschreibung (in vitro)**

##### **a.1) Messung der Faktor Xa-Hemmung**

15 Die enzymatische Aktivität von humanem Faktor Xa (FXa) wird 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 werden wie folgt in Mikrotiterplatten durchgeführt.

Die Prüfsubstanzen werden in unterschiedlichen Konzentrationen in DMSO gelöst und für 10  
20 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 wird das chromogene Substrat (150 µmol/l Pefachrome<sup>®</sup> FXa von der Firma Pentapharm) hinzugefügt. Nach 20  
25 Minuten Inkubationsdauer bei 25°C wird die Extinktion bei 405 nm bestimmt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz werden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC<sub>50</sub>-Werte berechnet.

##### **a.2) Bestimmung der Selektivität**

Zum Nachweis der selektiven FXa-Inhibition werden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung anderer humaner Serinproteasen wie Trypsin, Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung der  
30 enzymatischen Aktivität von Trypsin (500 mU/ml) und Plasmin (3,2 nmol/l) werden diese Enzyme

in Tris-Puffer (100 mmol/l, 20 mmol/l CaCl<sub>2</sub>, pH = 8,0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsubstanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wird durch Zugabe der entsprechenden spezifischen chromogenen Substrate (Chromozym Trypsin<sup>®</sup> und Chromozym Plasmin<sup>®</sup>; Fa. Roche Diagnostics) die enzymatische Reaktion gestartet und die Extinktion nach 20 Minuten bei 5 405 nm bestimmt. Alle Bestimmungen werden bei 37°C durchgeführt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz werden mit den Kontrollproben ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC<sub>50</sub>-Werte berechnet.

### **a.3) Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung**

Die antikoagulatorische Wirkung der Prüfsubstanzen wird in vitro in Human- und 10 Kaninchenplasma bestimmt. Dazu wird Blut unter Verwendung einer 0,11 molaren Natriumcitrat-Lösung als Vorlage in einem Mischungsverhältnis Natriumcitrat/Blut 1/9 abgenommen. Das Blut wird unmittelbar nach der Abnahme gut gemischt und 10 Minuten bei ca. 2500 g zentrifugiert. Der Überstand wird abpipettiert. Die Prothrombinzeit (PT, Synonyme: Thromboplastinzeit, Quick-Test) wird in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden 15 Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Neoplastin<sup>®</sup> von der Firma Boehringer Mannheim oder Hemoliance<sup>®</sup> RecombiPlastin, Fa. von der Firma Instrumentation Laboratory) bestimmt. Die Testverbindungen werden 3 Minuten bei 37°C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wird durch Zugabe von Thromboplastin die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wird die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Ver- 20 doppelung der Prothrombinzeit bewirkt.

### **b) Bestimmung der antithrombotischen Wirkung (in vivo)**

#### **b.1) Arteriovenöses Shunt-Modell (Ratte)**

Nüchterne männliche Ratten (Stamm: HSD CPB:WU) mit einem Gewicht von 200-250 g werden mit einer Rompun/Ketavet Lösung narkotisiert (12 mg/kg/50 mg/kg). Die Thrombusbildung wird 25 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 werden die linke Vena jugularis und die rechte Arteria carotis freipräpariert. Ein extracorporaler Shunt wird 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 30 zur Erzeugung einer thrombogenen Oberfläche einen aufgerauhten und zu einer Schlinge gelegten Nylonfaden enthielt, eingebunden. Der extracorporale Kreislauf wird 15 Minuten lang aufrechterhalten. Dann wird der Shunt entfernt und der Nylonfaden mit dem Thrombus sofort gewogen. Das Leergewicht des Nylonfadens war vor Versuchsbeginn ermittelt worden. Die

Prüfsubstanzen werden vor Anlegung des extrakorporalen Kreislaufs entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht. Auf diese Weise erhaltene Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt:

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

5

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

### b.2) Arteriovenöses Shunt-Modell (Kaninchen)

Nüchterne männliche RattenKaninchen (Stamm: HSD CPB:WUEsd: NZW) mit einem Gewicht von 200-250 g werden durch intramuskuläre Gabe mit einer Rompun/  
 10 Ketavet-Lösung narkotisiert (12,5 mg/kg bzw. 50 mg/kg). Die Thrombusbildung wird in einem arteriovenösen Shunt in Anlehnung an die von Christopher C.N. Berry *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* [Semin. Thromb. Hemost. (1994) 1996], 11322, 1209-1214 [233-241] beschriebene Methode ausgelöst. Dazu werden die linke Vena jugularis und die rechte Arteria carotis freipräpariert. Ein extracorporaler Shunt wird mittels eines 10 cm langen Polyethylenschlauchs  
 15 (PE 60) Venenkatheters zwischen den beiden Gefäßen gelegt. Dieser Polyethylenschlauch Katheter ist in der Mitte in einen weiteren, 3-4 cm langen Polyethylenschlauch (PE 160, Becton Dickinson), der zur Erzeugung einer thrombogenen Oberfläche einen aufgerauhten und zu einer Schlinge gelegten Nylonfaden enthält, eingebunden. Der extrakorporale Kreislauf wird 15 Minuten lang aufrechterhalten. Dann wird der Shunt entfernt und der Nylonfaden mit dem Thrombus sofort  
 20 gewogen. Das Leergewicht des Nylonfadens ist vor Versuchsbeginn ermittelt worden. Die Prüfsubstanzen werden vor Anlegung des extrakorporalen Kreislaufs entweder intravenös über die Schwanzvene, eine Ohrvene oder oral mittels Schlundsonde den wachen Tieren verabreicht.

**B. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen**

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

**Tablette:**5 **Zusammensetzung:**

100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg, Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

10 **Herstellung:**

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft  
15 von 15 kN verwendet.

**Oral applizierbare Suspension:****Zusammensetzung:**

1000 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Firma FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

20 Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

**Herstellung:**

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäße Verbindung wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des  
25 Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

**Oral applizierbare Lösung:****Zusammensetzung:**

500 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 2.5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

5 **Herstellung:**

Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

**i.v.-Lösung:**

- 10 Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. isotonische Kochsalzlösung, Glucoselösung 5% und/oder PEG 400-Lösung 30%) gelöst. Die Lösung wird steril filtriert und in sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse abgefüllt.

### C. Herstellungbeispiele

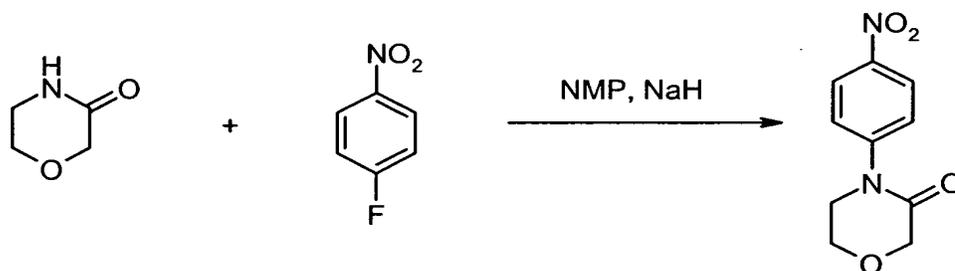
#### Ausgangsverbindungen

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

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

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

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



In 2 l N-Methylpyrrolidon (NMP) werden 2 mol (202 g) Morpholin-3-on (E. Pfeil, U. Harder, Angew. Chem. 79, 1967, 188) gelöst. Über einen Zeitraum von 2 h erfolgt nun portionsweise die Zugabe von 88 g (2,2 mol) Natriumhydrid (60% in Paraffin). Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung werden unter Kühlung bei Raumtemperatur 282 g (2 mol) 4-Fluornitrobenzol innerhalb von 1 h zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht nachgerührt.

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

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,86 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4,08 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4,49 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,61 (d, 2 H,  $^3J=8,95$  Hz,  $\text{CHCH}$ ), 8,28 (d, 2 H,  $^3J=8,95$  Hz,  $\text{CHCH}$ )

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

5 Analog wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

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

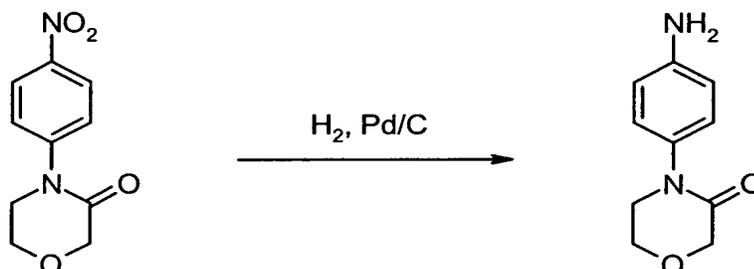
4-(N-Piperidonyl)nitrobenzol

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

4-(N-Pyrrolidonyl)nitrobenzol

10 3-Fluor-4-(N-pyrrolidonyl)nitrobenzol

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



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

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

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,67 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3,99 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4,27 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6,68 (d, 2 H,  $^3J=8,71$  Hz,  $\text{CHCH}$ ), 7,03 (d, 2 H,  $^3J=8,71$  Hz,  $\text{CHCH}$ )

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

Analog wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

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

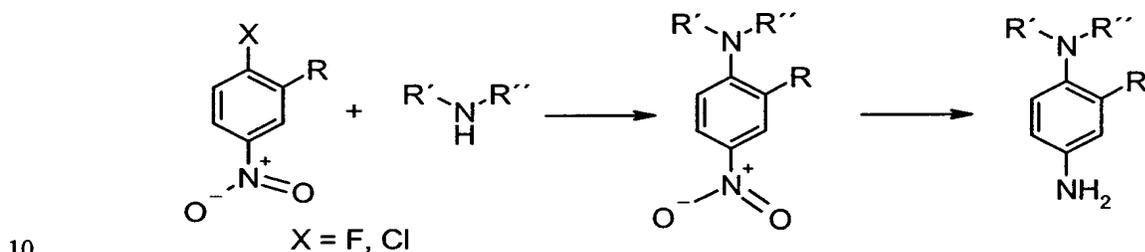
4-(N-Piperidonyl)anilin

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

5 4-(N-Pyrrolidonyl)anilin

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

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



Äquimolare Mengen des Fluornitrobenzols bzw. Chlornitrobenzols und des Amins werden in Dimethylsulfoxid oder Acetonitril gelöst (0.1 M bis 1 M Lösung) und über Nacht bei 100°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird das Reaktionsgemisch mit Ether verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingengt. Fällt im  
 15 Reaktionsgemisch ein Niederschlag an, so wird dieser abfiltriert und mit Ether oder Acetonitril gewaschen. Ist auch in der Mutterlauge Produkt zu finden, wird diese wie beschrieben mit Ether und Wasser aufgearbeitet. Die Rohprodukte können durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Cyclohexan- und Dichlormethan/Ethanol-Gemische) gereinigt werden.

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

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

Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

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

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

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

**III-2. 1-(4-Aminophenyl)-3-piperidincarboxamid**

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

15 HPLC (Methode 4):  $rt$  = 0.59 min.

**III-3. 1-(4-Aminophenyl)-4-piperidincarboxamid**

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

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

**III-4. 1-(4-Aminophenyl)-4-piperidinon**

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

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

**III-5. 1-(4-Aminophenyl)-L-prolinamid**

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

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.60 min.

**III-7. [1-(4-Aminophenyl)-2-piperidinyl]methanol**

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

5 HPLC (Methode 4): rt = 0.59 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.79 min.

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.54 min.

**III-11. 4-(1-Pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)anilin**

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

HPLC (Methode 7): rt = 3.40 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.78 min.

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

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

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

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

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

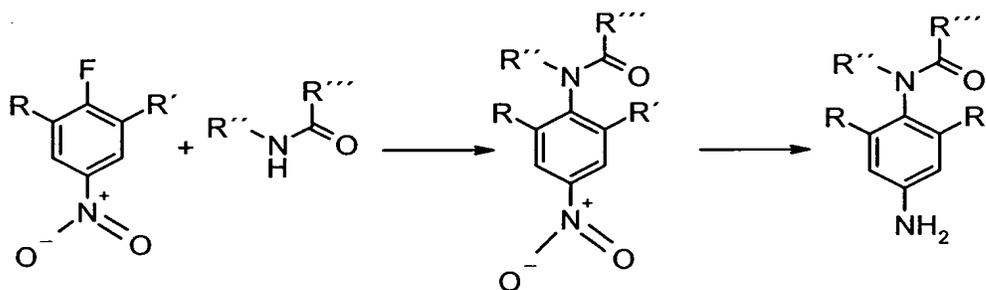
5 HPLC (Methode 4):  $rt$  = 0.67 min.

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

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

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

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



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

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

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

Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.98 min

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

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 2.54 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 1.96 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.71 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 1.85 min.

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

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

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.27 min.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.27 min.

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

ausgehend von 6-Methyl-3-morpholinon (EP 0 350 002):

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

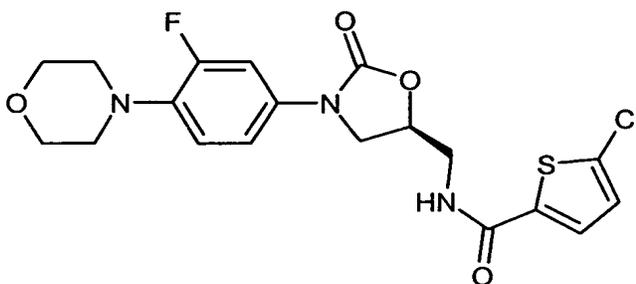
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.43 min.

**Synthesebeispiele**

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

**Beispiel 1**

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



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

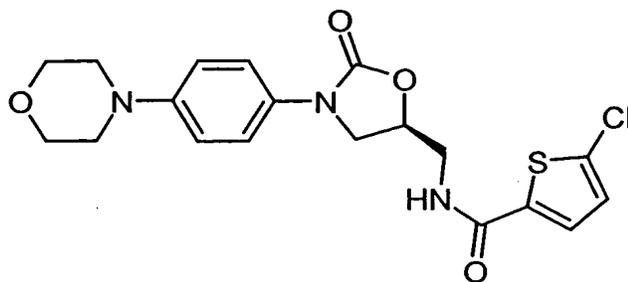
$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.29 (Edukt = 0.0);

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

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

**Beispiel 2**

**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.

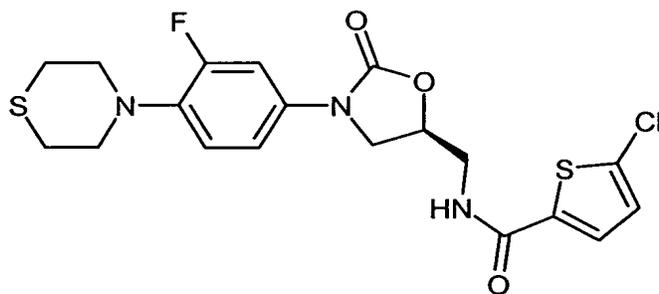
Smp.: 198°C;

5  $IC_{50}$ -Wert = 43 nM;

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.24.

### Beispiel 3

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



10

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

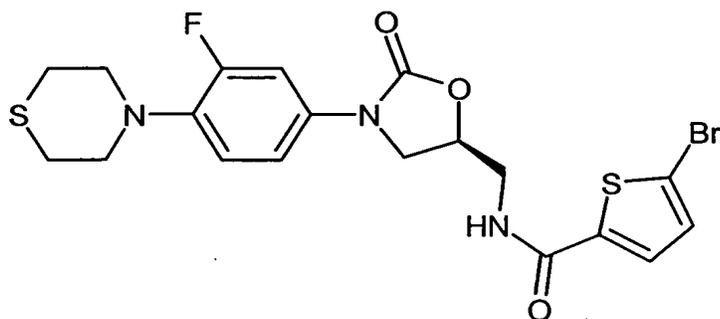
Smp.: 193°C;

Ausbeute: 82 %;

15  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.47 (Edukt = 0.0).

**Beispiel 4**

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

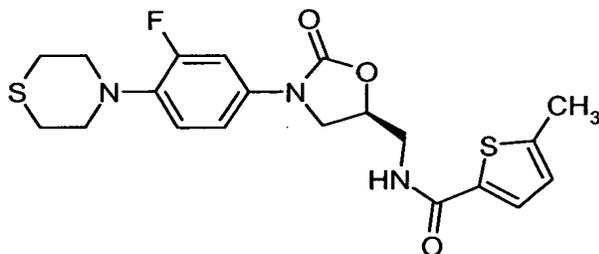


5 wird analog aus 5-Bromthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 200°C.

**Beispiel 5**

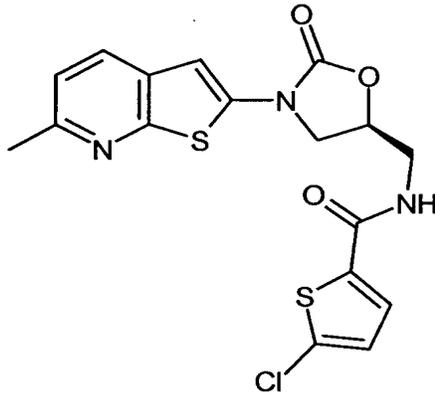
**N-((5S)-3-[3-Fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-methyl-2-thiophencarboxamid**



10

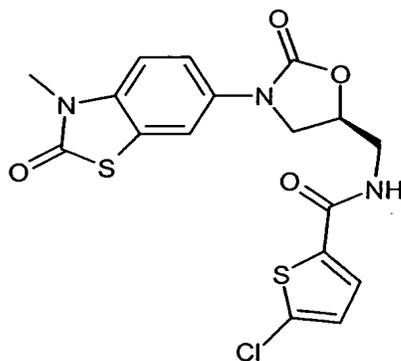
wird analog aus 5-Methylthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 167°C.

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

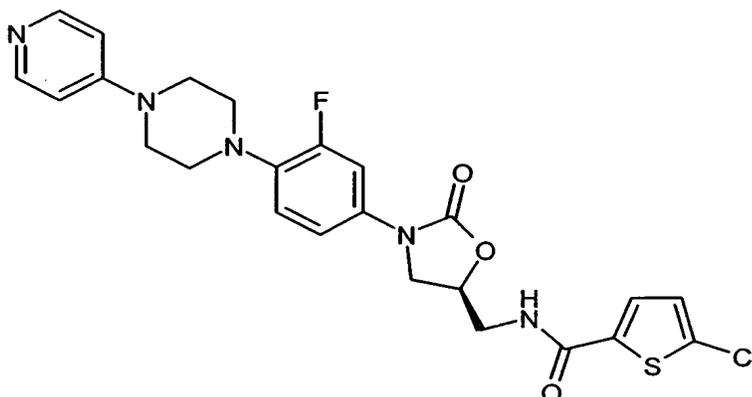
- 5 wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP 0 785 200) erhalten.

Smp.: 247°C.

**Beispiel 7****5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid**

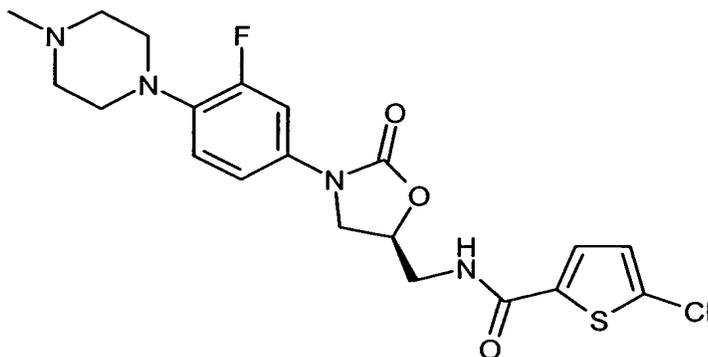
wird analog aus 6-[[[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-on (Herstellung siehe EP 0 738 726) erhalten.

Smp.: 217°C.

**Beispiel 8****5-Chloro-N-(((5S)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

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

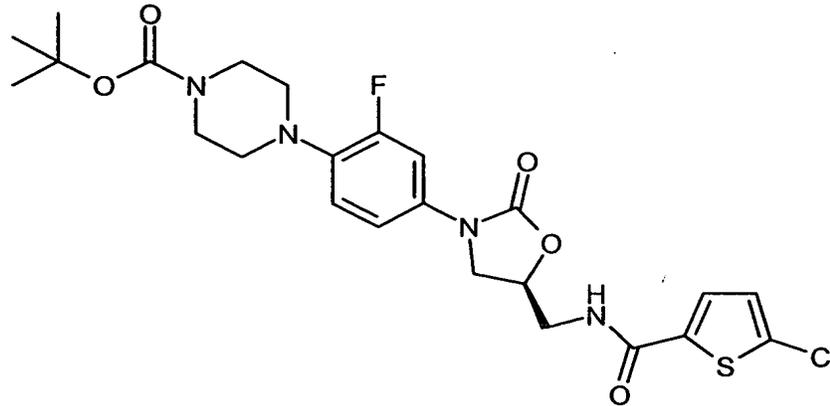
MS (ESI) 516 (M+H), Cl-Muster.

**Beispiel 9****5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

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

**Beispiel 10**

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



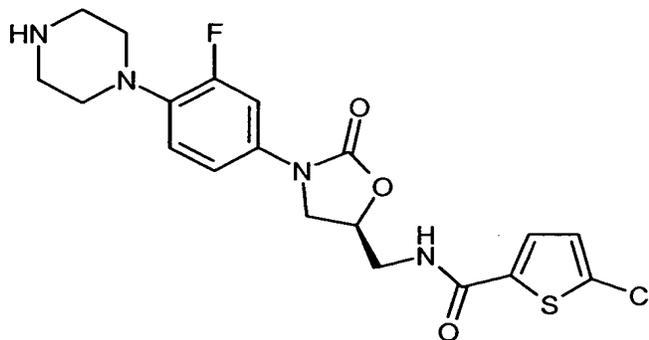
- 5 wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe bereits zitierte WO 93/23384) erhalten.

Smp.: 184°C;

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.42.

**Beispiel 11**

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



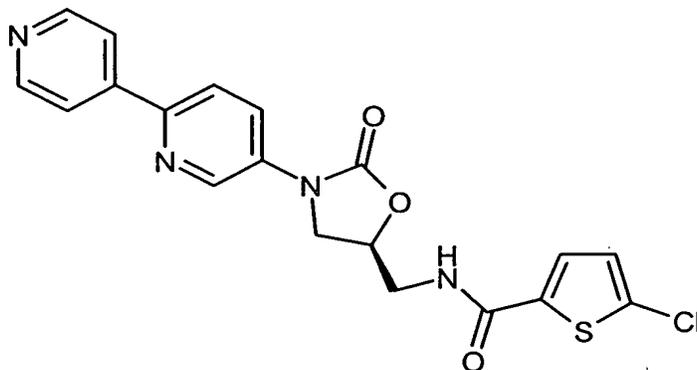
wird durch Umsetzung von Beispiel 12 mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid erhalten.

IC<sub>50</sub>-Wert = 140 nM;

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

### Beispiel 12

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



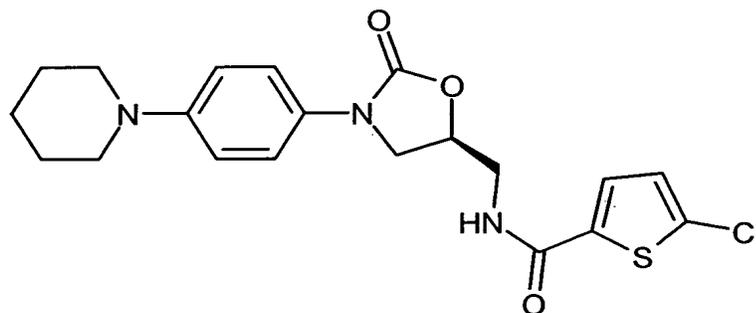
wird analog aus (5S)-5-Aminomethyl-3-(2,4'-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP 0 789 026) erhalten.

$R_f$  ( $\text{SiO}_2$ , Essigester/Ethanol 1:2) = 0.6;

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

### Beispiel 13

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



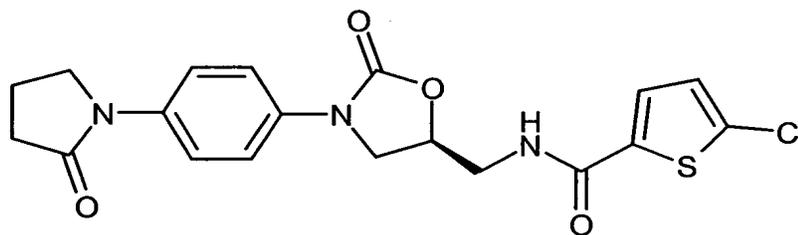
wird aus 5-(Hydroxymethyl)-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe DE 2708236) nach Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure erhalten.

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Essigester/Toluol 1:1) = 0.31;

5 Smp. 205°C.

### Beispiel 17

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



10 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-  
 15 Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid. Das auf diese Weise erhaltene 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid weist einen Wert IC<sub>50</sub>= 4 nM auf (Testmethode für den IC<sub>50</sub>-Wert gemäß zuvor beschriebenem Beispiel A-1. a.1) „Messung der Faktor Xa-Hemmung“).

20 Smp.: 229°C;

$R_f$ -Wert (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.05 (Edukt: = 0.0);

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

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz): 2.05 (m,2H), 2.45 (m,2H), 3.6 (t,2H), 3.77-3.85 (m,3H),  
 25 4.15(t,1H), 4.75-4.85 (m,1H), 7.2 (d,1H), 7.5 (d,2H), 7.65 (d,2H), 7.69 (d,1H), 8.96 (t,1H).

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

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

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

Man lässt das Ganze über Nacht auf Raumtemperatur kommen, gibt zu dem Ansatz 200 ml Wasser und verdampft den THF-Anteil im Vakuum. Der wässrige Rückstand wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man verreibt den Rückstand mit 500 ml Diethylether und saugt die ausgefallenen Kristalle im Vakuum ab.

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

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

Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase nochmals mit Methylenechlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Anschließend wird der Rückstand (1.67 g) in 70 ml Acetonitril gelöst, mit 2.62 g

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

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

Die Endstufe, das 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid, wird hergestellt, indem 0.32 g (1.16 mmol) des oben  
10 dargestellten (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-ons, 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.19 g; 1.16 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat (HOBT) (0.23 g, 1.51 mmol) in 7.6 ml DMF gelöst werden. Man gibt 0.29 g (1.51 mmol) N<sup>+</sup>-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.3 g  
15 (0.4 ml; 2.32 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur.

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

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

### **Beispiel 18**

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

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

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

Smp.: 216°C;

30 R<sub>F</sub>-Wert (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.31 [Edukt: = 0.0].

**Beispiel 19****5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

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

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

Smp.: 181°C;

R<sub>f</sub>-Wert (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.25 [Edukt: = 0.0].

10 **Beispiel 36****5-Chloro-N-(((5S)-3-[2-methyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

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

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

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

IC<sub>50</sub>: 1.26 µM

**Beispiel 37**20 **5-Chloro-N-(((5S)-3-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

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

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

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

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

**Beispiel 38****5-Chloro-*N*-({(5*S*)-3-[4-(4-morpholinylsulfonyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

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

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

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

IC<sub>50</sub>: 2 μM

**Beispiel 39****10 5-Chloro-*N*-({(5*S*)-3-[4-(1-azetidinylsulfonyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von 4-(1-Azetidinylsulfonyl)anilin:

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

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

IC<sub>50</sub>: 0.84 μM

**15 Beispiel 40****5-Chloro-*N*-[({(5*S*)-3-{4-[(dimethylamino)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

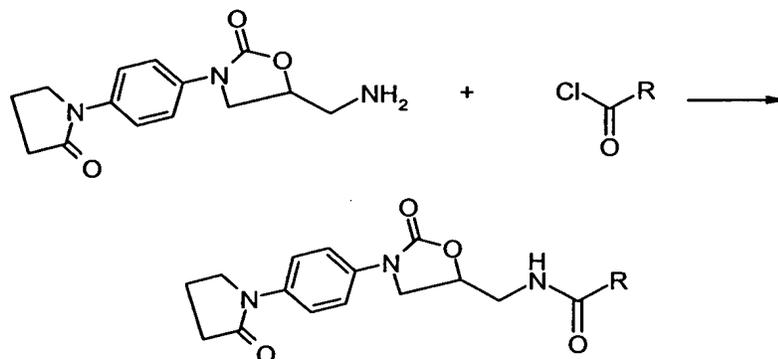
ausgehend von 4-Amino-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid (I.K.Khanna *et al. J.Med.Chem.* 1997, 40, 1619):

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

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

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

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



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

Auf analoge Weise wurde hergestellt:

**Beispiel 41**

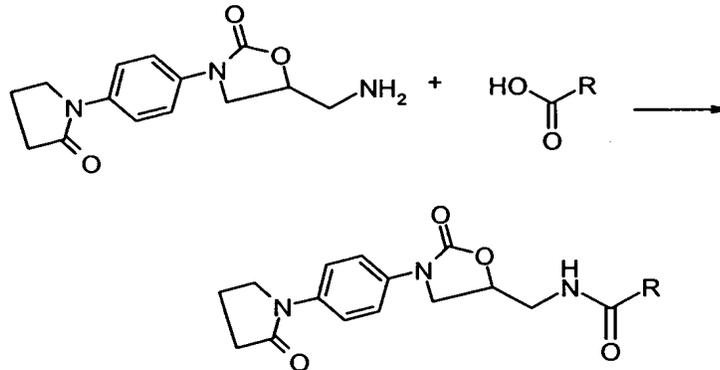
***N*-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophen-  
 15 carboxamid**

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

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

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

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



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

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 42**

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

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

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

IC<sub>50</sub>: 0.16 μM

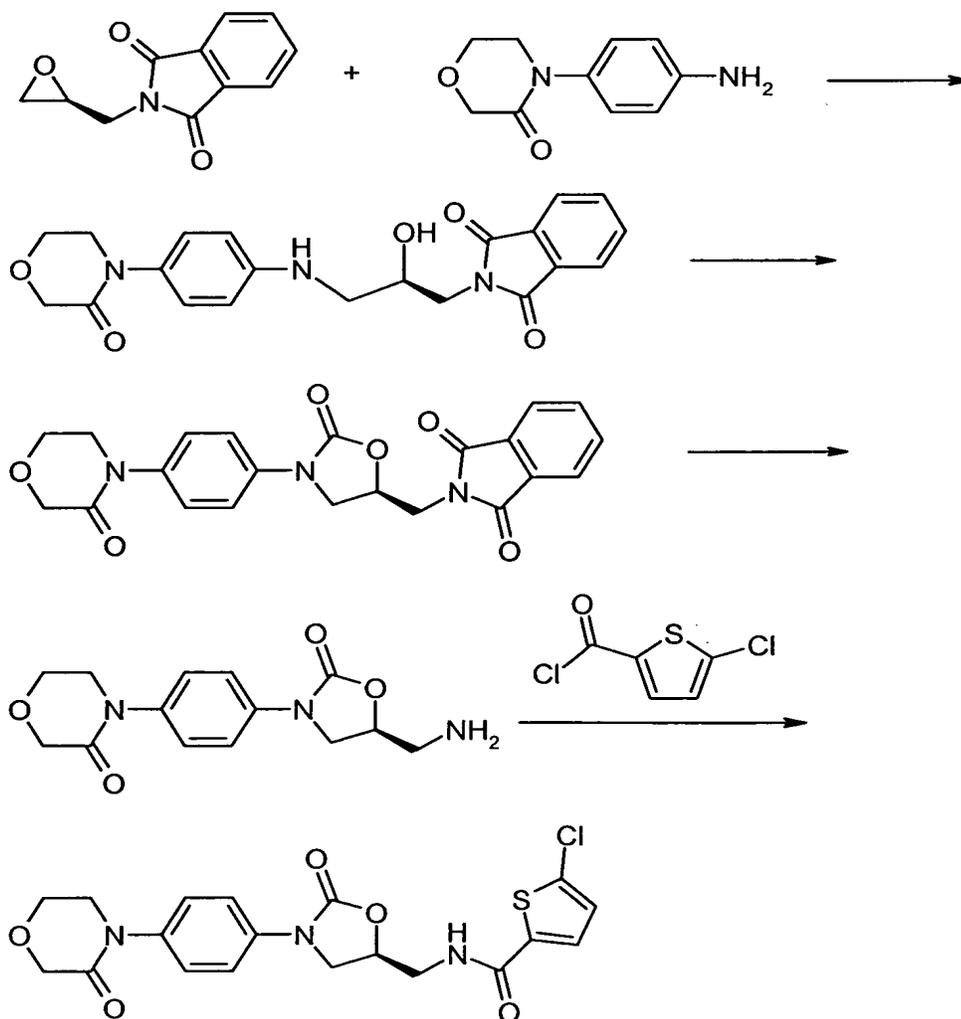
**Beispiel 43****5-Bromo-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

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

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

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

10



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

Eine Suspension von 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (A. Gutcait *et al. Tetrahedron Asym.* 1996, 7, 1641) (5.68 g, 27.9 mmol) und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon  
5 (5.37 g, 27.9 mmol) in Ethanol-Wasser (9:1, 140 ml) wird für 14 h refluxiert (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Die vereinigten Mutterlaugen werden im Vakuum eingeengt und nach Zugabe einer zweiten Portion 2-  
10 [(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (2.84 g, 14.0 mmol) in Ethanol-Wasser (9:1, 70 ml) suspendiert und für 13 h refluxiert (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Gesamtausbeute : 10.14 g, 92 % der Theorie.

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

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

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

Zu einer Suspension des Aminoalkohols (3.58 g, 9.05 mmol) in Tetrahydrofuran (90 ml) wird unter Argon bei Raumtemperatur *N,N'*-Carbonyldiimidazol (2.94 g, 18.1 mmol) und Dimethylaminopyridin (katalytische Menge) gegeben. Die Reaktionssuspension wird bei 60°C für  
20 12 h gerührt (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages), mit einer zweiten Portion *N,N'*-Carbonyldiimidazol (2.94 g, 18.1 mmol) versetzt und weitere 12 h bei 60°C gerührt. Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, mit Tetrahydrofuran gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt und weiteres Produkt mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt.  
25 Gesamtausbeute: 3.32 g, 87 % der Theorie.

MS (ESI): m/z (%) = 422 ([M+H]<sup>+</sup>, 100);

HPLC (Methode 4): rt (%) = 3.37 (100).

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

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

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

Smp: 232-233°C;

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

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

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

[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = -38° (c 0.2985, DMSO); ee: 99 %.

IC<sub>50</sub>: 0.7 nM

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 45**

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

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

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

IC<sub>50</sub>: 4.2 nM

**Beispiel 46**

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

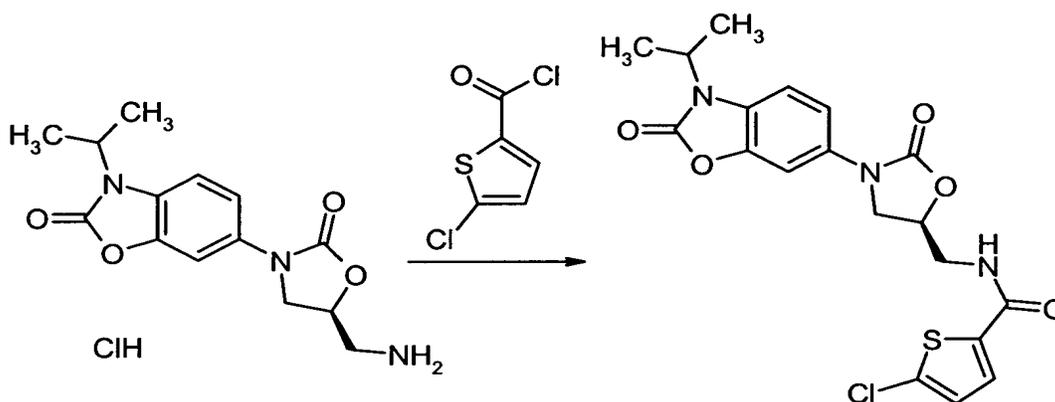
5 MS (ESI): m/z (%) = 480 ([M+H]<sup>+</sup>, 100, Br-Muster);

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

IC<sub>50</sub>: 0.3 nM

**Beispiel 47**

10 **5-Chloro-N-(((5S)-3-(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

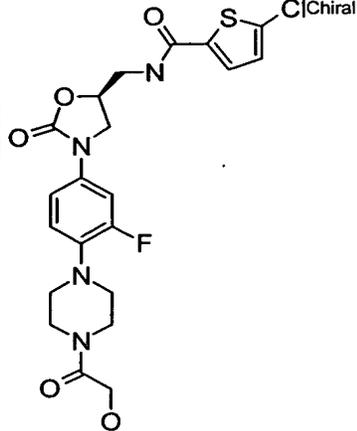
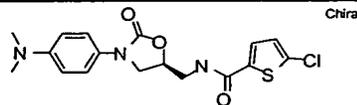
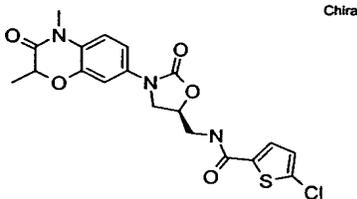
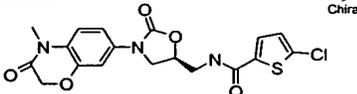
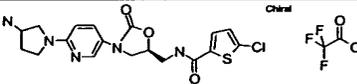
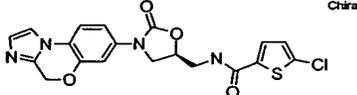


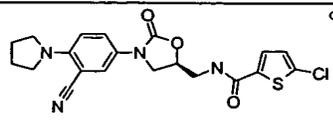
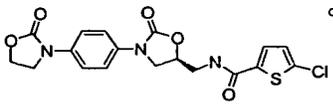
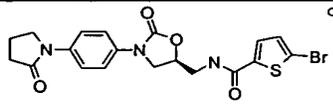
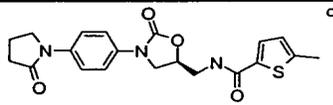
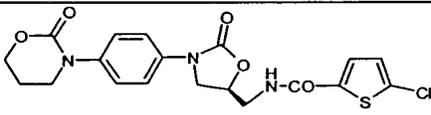
200 mg (0.61 mmol) 6-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-isopropyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on Hydrochlorid (EP 0 738 726) werden in 5 ml Tetrahydrofuran suspendiert und mit 0.26 ml (1.83 mmol) Triethylamin und 132 mg (0.73 mmol) 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingeeengt. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 50/1 bis 20/1) isoliert. Es werden 115 mg (43% d. Th.) der gewünschten Verbindung erhalten.

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 3.78 min.

In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

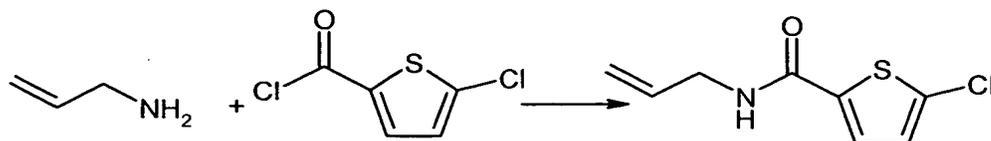
Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC <sub>50</sub> [μM]
48		210	0,12
49		234	0,074
50		195	1,15
51		212	1,19
52		160	0,19
53		MS (ESD): m/z (%) = 431 ([M+H] <sup>+</sup> , 100), Cl- Muster	0,74

Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC <sub>50</sub> [µM]
54	 <p>aus 5-Amino-2-pyrrolidino-benzonitril (Grell, W.,Hurnaus, R.; Griss, G.,Sauter, R.; Rupprecht, E. et al.; J.Med.Chem.1998, 41; 5219)</p>	221	0,13
55	 <p>aus 3-(4-Amino-phenyl)-oxazolidin-2-on (Artico,M. et al.; Farmaco Ed.Sci. 1969, 24; 179)</p>	256	0,04
56		218	0,004
57		226	0,58
255		228-230	

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

### Beispiel 20

#### 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 eingengt wird. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und der Feststoff abfiltriert. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie an Silicagel (Dichlormethan) gereinigt.

Ausbeute: 7.20 g (99 % der Theorie);

MS (DCI, NH<sub>4</sub>): m/z (%) = 219 (M+NH<sub>4</sub>, 100), 202 (M+H, 32);

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

### Beispiel 21

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



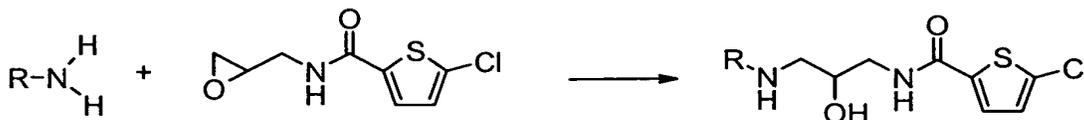
Eine eisgekühlte Lösung von 2.0 g (9.92 mmol) *N*-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid in 10 ml Dichlormethan wird mit meta-Chlorperbenzoesäure (3.83 g, ca. 60 %ig) versetzt. Die Mischung wird über Nacht gerührt, dabei Erwärmung auf Raumtemperatur, und anschließend mit 10% Natriumhydrogensulfat-Lösung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

Ausbeute: 837 mg (39 % der Theorie);

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

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

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



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

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

#### **Beispiel 22**

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

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

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

#### **Beispiel 23**

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

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

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

#### **Beispiel 24**

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

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

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

#### **Beispiel 25**

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

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

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

**Beispiel 26****5-Chloro-N-{3-[3-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl}-2-thiophencarboxamid**

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

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

5 **Beispiel 58*****tert*-Butyl-4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]-benzylcarbamate**

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

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

10 HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.08 (100).

**Beispiel 59*****tert*-Butyl-4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]phenylcarbamate**

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

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

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

**Beispiel 60*****tert*-Butyl-2-hydroxy-3-[[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]amino]propylcarbamate**

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

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

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

**Beispiel 61****5-Chloro-N-(3-{{[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

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

R<sub>f</sub> (Essigester): 0.25.

**10 Beispiel 62****(N-(3-Anilino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von Anilin:

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

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

**15 Beispiel 63****5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

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

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

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

**Beispiel 64*****N*-[3-({4-[Acetyl(cyclopropyl)amino]phenyl}amino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

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

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

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

**Beispiel 65*****N*-[3-({4-[Acetyl(methyl)amino]phenyl}amino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

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

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

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

**Beispiel 66**

15 **5-Chloro-*N*-(2-hydroxy-3-{[4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

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

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

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.55 min.

20 **Beispiel 67**

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

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

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.40 min.

**Beispiel 68**

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

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

5 HPLC (Methode 4): rt = 2.39 min.

**Beispiel 69**

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

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

10 HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

**Beispiel 70**

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

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

**Beispiel 71**

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

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 2.51 min.

**Beispiel 72**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

**Beispiel 73**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.49 min.

**Beispiel 74**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.02 min.

**Beispiel 75**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.48 min.

**Beispiel 76**

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

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

HPLC (Methode 5): rt = 1.74 min.

**Beispiel 77****5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(1-pyrrolidiny)-3-(trifluoromethyl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

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

5 HPLC (Methode 4): rt = 3.30 min.

**Beispiel 78****5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)-3-(trifluoromethyl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

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

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

**Beispiel 79****5-Chloro-N-(3-{{3-chloro-4-(3-oxo-4-morpholiny)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 3.26 min.

**Beispiel 80****5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(3-oxo-4-morpholiny)-3-(trifluoromethyl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 3.37 min.

**Beispiel 81****5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{3-methyl-4-(3-oxo-4-morpholiny)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.86 min.

**Beispiel 82**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.10 min.

**Beispiel 83**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.49 min.

**Beispiel 84**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.39 min.

**Beispiel 85**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.84 min.

**Beispiel 86**

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

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

5 HPLC (Methode 4): rt = 2.32 min.

**Beispiel 87**

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

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

10 HPLC (Methode 4): rt = 2.32 min.

**Beispiel 88**

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

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 2.46 min.

**Beispiel 89**

**N-(3-{{3-Amino-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 2.45 min.

**Beispiel 90**

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

MS (ESI): m/z (%) = 458 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt = 3.44$  min.

**Beispiel 91**

**5-Chloro-N-(3-{{[3-chloro-4-(2-methyl-5-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 458 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt = 3.48$  min.

**Beispiel 91a**

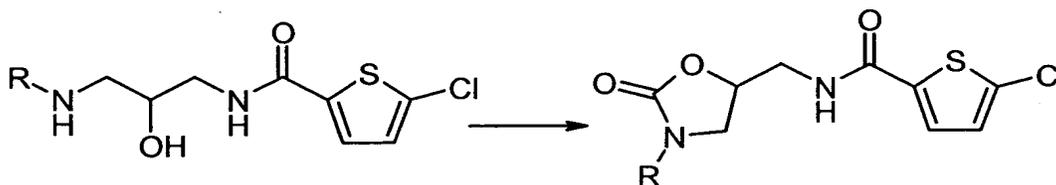
**5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}amino)propyl]-2-thiophencarboxamid**

10 Ausgehend von 4-(4-Amino-benzyl)-3-morpholinon (Surrey et al.; J. Amer. Chem. Soc. ; 77; 1955; 633):

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 424 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt = 2.66$  min.

15 **Allgemeine Methode zu Darstellung von 3-substituierten 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivaten ausgehend von substituierten N-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivaten**



Zu einer Lösung von substituiertem N-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) in absolutem THF (ca. 0.1 mol/l) wird bei Raumtemperatur Carbodiimidazol (1.2 bis 1.8 eq.) oder ein vergleichbares Phosgenequivalent gegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur oder gegebenenfalls bei erhöhter Temperatur (bis zu 70°C) für 2 bis 18 h gerührt, bevor im Vakuum eingengt wird. Das Produkt kann durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan-Methanol-Gemische oder Cyclohexan-Essigester-Gemische) gereinigt werden.

20

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 27**

***N*-[(3-Benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (DCI, NH<sub>4</sub>): m/z (%) = 372 (M+Na, 100), 351 (M+H, 45);

5 HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.33 min (100).

**Beispiel 28**

**5-Chloro-*N*-{[3-(3-cyanophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (DCI, NH<sub>4</sub>): m/z (%) = 362 (M+H, 42), 145 (100);

HPLC (Methode 2): rt (%) = 4.13 min (100).

10 **Beispiel 29**

**5-Chloro-*N*-({3-[4-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 376 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 4.12 min

15 **Beispiel 30**

**5-Chloro-*N*-({3-[3-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 376 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 4.17 min

20 **Beispiel 92**

***tert*-Butyl-4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]benzylcarbammat**

ausgehend von Beispiel 58:

MS (ESI): m/z (%) = 488 (M+Na, 23), 349 (100);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.51 (98.5).

### Beispiel 93

***tert*-Butyl 4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenylcarbammat**

5 ausgehend von Beispiel 59:

MS (ESI): m/z (%) = 493 (M+Na, 70), 452 (M+H, 10), 395 (100);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.41 (100).

### Beispiel 94

***tert*-Butyl-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methylcarbammat**

10 ausgehend von Beispiel 60:

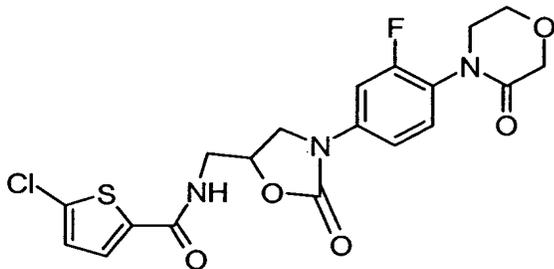
MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 393 (M+NH<sub>4</sub>, 100);

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.97 (100).

### Beispiel 95

**5-Chloro-N-({3-[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

15



260 mg (0.608 mmol) 5-Chloro-N-(3-{{3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 61), 197 mg (1.22 mmol) Carbonylimidazol und 7 mg Dimethylaminopyridin werden in 20 ml Dioxan 5 Stunden lang unter Rückfluss gekocht.

20 Anschließend gibt man 20 ml Acetonitril hinzu und rührt in einem Mikrowellenofen in einem geschlossenen Behälter 30 Minuten lang bei 180°C. Die Lösung wird einrotiert und auf einer RP-HPLC Säule chromatographiert. Man erhält 53 mg (19% d.Th.) der Zielverbindung.

*NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):*  $\delta$ = 3.6-3.7 (m,4H), 3.85 (dd,1H), 3.95 (m,2H), 4.2 (m,1H), 4.21 (s,2H), 4.85 (m,1H), 4.18 (s,2H), 7.19(d,1H,thiophen), 7.35 (dd,1H), 7.45 (t,1H), 7.55 (dd,1H), 7.67 (d,1H,thiophen), 8.95(t,1H,CONH).

### **Beispiel 96**

#### **5 5-Chloro-*N*-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von Beispiel 62:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 359 ( $[M+Na]^+$ , 71), 337 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 4.39 (100).

IC<sub>50</sub>: 2  $\mu$ M

#### **10 Beispiel 97**

#### **5-Chloro-*N*-({2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von Beispiel 63:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 458 ( $[M+Na]^+$ , 66), 436 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

15 HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 3.89 (100).

IC<sub>50</sub>: 1.4 nM

### **Beispiel 98**

#### ***N*-[(3-{4-[Acetyl(cyclopropyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

20 ausgehend von Beispiel 64:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 456 ( $[M+Na]^+$ , 55), 434 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 4.05 (100).

IC<sub>50</sub>: 50 nM

**Beispiel 99**

**N-[(3-{4-[Acetyl(methyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 408 (M+H, 30), 449 (M+H+MeCN, 100);

5 HPLC (Methode 4): rt = 3.66 min.

**Beispiel 100**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 404 (M+H, 45), 445 (M+H+MeCN, 100);

10 HPLC (Methode 4): rt = 3.77 min.

**Beispiel 101**

**Tert.-butyl-1-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-L-prolinat**

MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H-56, 25), 506 (M+H, 100);

15 HPLC (Methode 4): rt = 5.13 min.

**Beispiel 102**

**1-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-4-piperidincarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);

20 HPLC (Methode 4): rt = 2.51 min.

**Beispiel 103**

**1-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3-piperidincarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.67 min.

**Beispiel 104**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(4-oxo-1-piperidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

5 MS (ESI): m/z (%) = 434 (M+H, 40), 452 (M+H+H<sub>2</sub>O, 100), 475 (M+H+MeCN, 60);

HPLC (Methode 4): rt = 3.44 min.

**Beispiel 105**

**1-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-L-prolinamid**

10 MS (ESI): m/z (%) = 449 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.54 min.

**Beispiel 106**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[3-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

15 MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);

HPLC (Methode 5): rt = 2.53 min.

**Beispiel 107**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

20 MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);

HPLC (Methode 5): rt = 2.32 min.

**Beispiel 108**

**Ethyl 1-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-piperidincarboxylat**

MS (ESI): m/z (%) = 492 (M+H, 100);

5 HPLC (Methode 5): rt = 4.35 min.

**Beispiel 109**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 436 (M+H, 100);

10 HPLC (Methode 4): rt = 2.98 min.

**Beispiel 110**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 474 (M+H, 100);

15 HPLC (Methode 4): rt = 4.63 min.

**Beispiel 111**

**5-Chloro-N-({3-[4-(2-methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);

20 HPLC (Methode 4): rt = 2.56 min.

**Beispiel 112**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 488 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.64 min.

**Beispiel 113**

**5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

5 MS (ESI): m/z (%) = 470 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.41 min.

**Beispiel 114**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

10 MS (ESI): m/z (%) = 504 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.55 min.

**Beispiel 115**

**5-Chloro-N-({3-[3-methyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

15 MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.23 min.

**Beispiel 116**

**5-Chloro-N-({3-[3-cyano-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

20 MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.27 min.

**Beispiel 117**

**5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 440 (M+H, 100);

5 HPLC (Methode 4): rt = 3.72 min.

**Beispiel 118**

**5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 454 (M+H, 100);

10 HPLC (Methode 4): rt = 3.49 min.

**Beispiel 119**

**5-Chloro-N-({3-[3,5-dimethyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 464 (M+H, 100);

15 HPLC (Methode 4): rt = 3.39 min.

**Beispiel 120**

**N-({3-[3-(Aminocarbonyl)-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 465 (M+H, 100);

20 HPLC (Methode 4): rt = 3.07 min.

**Beispiel 121**

**5-Chloro-N-({3-[3-methoxy-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 452 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.86 min.

**Beispiel 122**

**N-({3-[3-Acetyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

5 MS (ESI): m/z (%) = 464 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.52 min.

**Beispiel 123**

**N-({3-[3-Amino-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

10 MS (ESI): m/z (%) = 451 (M+H, 100);

HPLC (Methode 6): rt = 3.16 min.

**Beispiel 124**

**5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

15 MS (ESI): m/z (%) = 484 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.59 min.

**Beispiel 125**

**5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-methyl-5-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

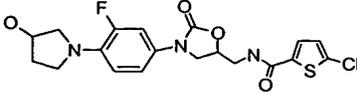
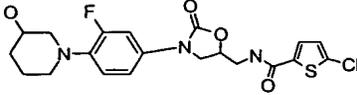
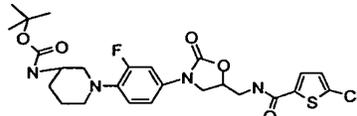
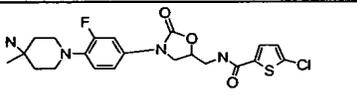
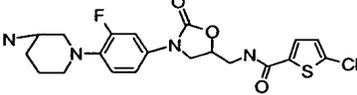
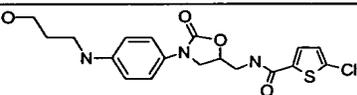
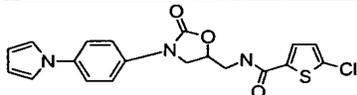
20 MS (ESI): m/z (%) = 484 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.63 min.

**Beispiel 125a****5-Chloro-N-[(2-oxo-3-{4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**MS (ESI):  $m/z$  (%) = 450 (M+H, 100);5 HPLC (Methode 4):  $rt = 3.25$  min.

Über den Weg der Epoxidöffnung mit einem Amin und anschließende Cyclisierung zum entsprechenden Oxazolidinon wurden darüber hinaus die folgenden Verbindungen hergestellt:

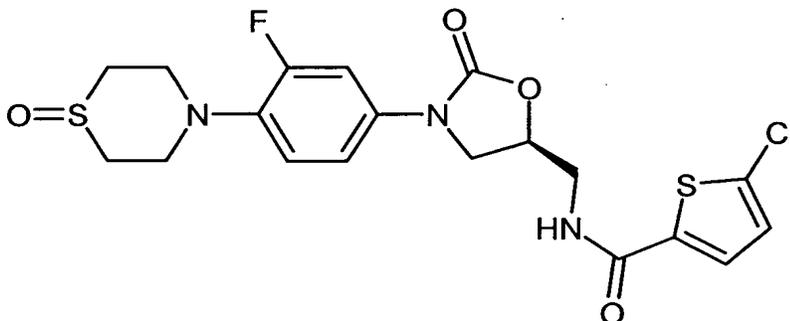
Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC <sub>50</sub> [μM]
126		229Z	0,013
127		159	0,0007
128		198	0,002
129		196	0,001
130		206	0,0033
130a		194	
131		195	0,85
132		206	0,12

Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC <sub>50</sub> [μM]
133		217	0,062
134	 aus 1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-3-ol (Tong,L.K.J. et al.; J.Amer.Chem.Soc 1960; 82,1988).	207	0,48
135		202	1,1
136	 	239	1,2
137	 	219	0,044
138		95	0,42
139		217	1,7

Die folgenden Beispiele 14 bis 16 sind Ausführungsbeispiele für den fakultativen, d.h. gegebenenfalls stattfindenden Oxidationsverfahrensschritt.

**Beispiel 14**

- 5 **5-Chloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1-oxo-1[lambda]<sup>4</sup>,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



- 10 5-Chloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid (0.1 g, 0.22 mmol) aus Beispiel 3 in Methanol (0.77 ml) wird bei 0°C zu einer Lösung von Natriumperiodat (0.05 g, 0.23 mmol) in Wasser (0.54 ml) gegeben und 3 h bei 0°C gerührt. Anschließend gibt man 1 ml DMF hinzu und rührt 8 h bei RT. Nach Zugabe von weiteren 50 mg Natriumperiodat wird nochmals über Nacht bei RT gerührt. Man versetzt anschließend den Ansatz mit 50 ml Wasser und saugt das unlösliche Produkt ab. Man erhält nach Waschen mit Wasser und Trocknen 60 mg (58 % d. Th.) Kristalle.

Smp.: 257°C;

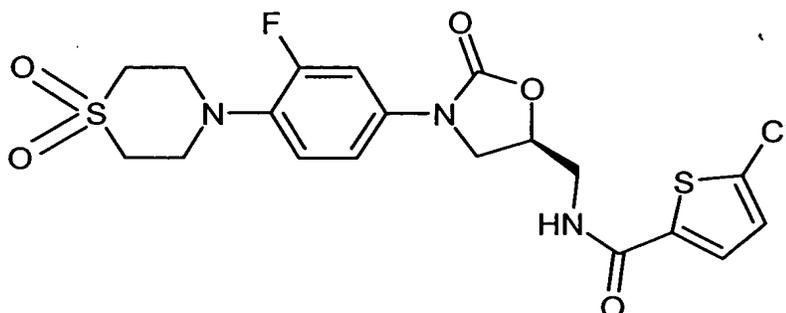
- 15  $R_f$  (Kieselgel, Toluol/Essigester 1:1) = 0.54 (Edukt = 0.46);

$IC_{50}$ -Wert = 1.1  $\mu$ M;

MS (DCI) 489 (M+NH<sub>4</sub>), Cl-Muster.

**Beispiel 15**

**Darstellung von 5-Chloro-N-((5S)-3-[4-(1,1-dioxo-1[lambda]<sup>6</sup>,4-thiazinan-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



- 5 Man versetzt 5-Chloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid aus Beispiel 3 (0.1 g, 0.22 mmol) in 3.32 ml einer Mischung von 1 Teil Wasser und 3 Teilen Aceton mit 80 mg (0.66 mmol) N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO) und 0.1 ml einer 2.5 %igen Lösung von Osmiumtetroxid in 2-Methyl-2-propanol. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und gibt nochmals 40 mg NMO hinzu.
- 10 weitere Nacht gerührt wurde, gibt man den Ansatz in 50 ml Wasser und extrahiert dreimal mit Essigester. Aus der organischen Phase erhält man nach Trocknen und Eindampfen 23 mg und aus der wässrigen Phase nach Absaugen des unlöslichen Feststoffs 19 mg (insges. 39% d. Th.) der Zielverbindung.

Smp.: 238°C;

- 15  $R_f$  (Toluol/Essigester 1:1) = 0.14 (Edukt = 0.46);

$IC_{50}$ -Wert = 210 nM;

MS (DCI): 505 (M+NH<sub>4</sub>), Cl-Muster.

**Beispiel 16****5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid N-oxid**

wird durch Behandeln von 5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid aus Beispiel 1 mit Monoperoxyphthalsäure-Magnesiumsalz erhalten.

MS (ESD): 456 (M+H, 21%, CI-Muster), 439 (100%).

Die folgenden Beispiele 31 bis 35 und 140 bis 147 beziehen sich auf den fakultativen, d.h. gegebenenfalls stattfindenden Amidinierungsverfahrensschritt.

10 **Allgemeine Methode zur Darstellung von Amidinen und Amidinderivaten ausgehend von cyanomethylphenylsubstituierten 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid Derivaten**

Das jeweilige cyanomethylphenylsubstituierte 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) wird zusammen mit Triethylamin (8.0 eq.) für ein bis zwei Tage bei RT in einer gesättigten Lösung von Schwefelwasserstoff in Pyridin gerührt (ca. 0.05 – 0.1 mol/l). Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat (EtOAc) verdünnt und mit 2 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> 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 eingeengt.

Der Rückstand wird in Methanol gelöst (0.01-0.1 mol/l) und zur Darstellung der unsubstituierten Amidine mit Ammoniumacetat (3 eq.) und Ammoniumchlorid (2 eq.) versetzt. Zur Darstellung der substituierten Amidinderivate werden primäre oder sekundäre Amine (1.5 eq.) und Essigsäure (2 eq.) zu der methanolischen Lösung gegeben. Nach 5-30 h wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an einer RP8-Kieselgel-Säule gereinigt (Wasser/Acetonitril 9/1-1/1 + 0.1% Trifluoressigsäure).

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 31:**

**N-({3-[4-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 393 (M+H, 100);

5 HPLC (Methode 4): rt = 2.63 min

**Beispiel 32:**

**5-Chloro-N-({3-[3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 419 (M+H, 100);

10 HPLC (Methode 4): rt = 2.61 min

**Beispiel 33:**

**5-Chloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(4-morpholinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);

15 HPLC (Methode 4): rt = 2.70 min

**Beispiel 34:**

**5-Chloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 447 (M+H, 100);

20 HPLC (Methode 4): rt = 2.82 min

**Beispiel 35:**

**N-({3-[3-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 393 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.60 min

**Beispiel 140**

**5-Chloro-N-({3-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

5 MS (ESI): m/z (%) = 419 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.65 min

**Beispiel 141**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(4-morpholinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

10 MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.65 min

**Beispiel 142**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-piperidiny)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

15 MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.83 min

**Beispiel 143**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-pyrrolidiny)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

20 MS (ESI): m/z (%) = 447 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.76 min

**Beispiel 144**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(cyclopentylamino)-2-iminoethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 461 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.89 min

**Beispiel 145**

5 **5-Chloro-N-{{3-(4-{2-imino-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 475 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.79 min

**Beispiel 146**

10 **N-{{3-[4-(2-Anilino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 469 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.83 min

**Beispiel 147**

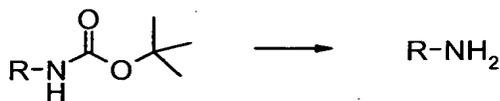
15 **5-Chloro-N-{{3-[4-[2-imino-2-(2-pyridinylamino)ethyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 470 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.84 min

Die folgenden Beispiele 148 bis 151 beziehen sich auf die Abspaltung von Boc-Aminoschutzgruppen:

20 **Allgemeine Methode zur Abspaltung von Boc-Schutzgruppen (*tert*-Butyloxycarbonyl):**



Zu einer eisgekühlten Lösung einer *tert*-Butyloxycarbonyl- (Boc) geschützten Verbindung in Chloroform oder Dichlormethan (ca.0.1 bis 0.3 mol/l) wird wässrige Trifluoressigsäure (TFA, ca. 90 %) getropft. Nach ca. 15 min wird die Eiskühlung entfernt und die Mischung ca. 2-3 h bei

Raumtemperatur gerührt, bevor die Lösung eingeengt und am Hochvakuum getrocknet wird. Der Rückstand wird in Dichlormethan oder Dichlormethan/Methanol aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- oder 1N Natriumhydroxid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über wenig Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Gegebenenfalls erfolgt eine Reinigung durch Kristallisation aus Ether oder Ether/Dichlormethan-Gemischen.

Auf analoge Weise wurden aus den entsprechen Boc-geschützten Vorläufern hergestellt:

**Beispiel 148**

***N*-({3-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid**

ausgehend von Beispiel 92:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 349 (M-NH<sub>2</sub>, 25), 305 (100);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.68 (98).

IC<sub>50</sub>: 2.2 μM

**Beispiel 149**

***N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

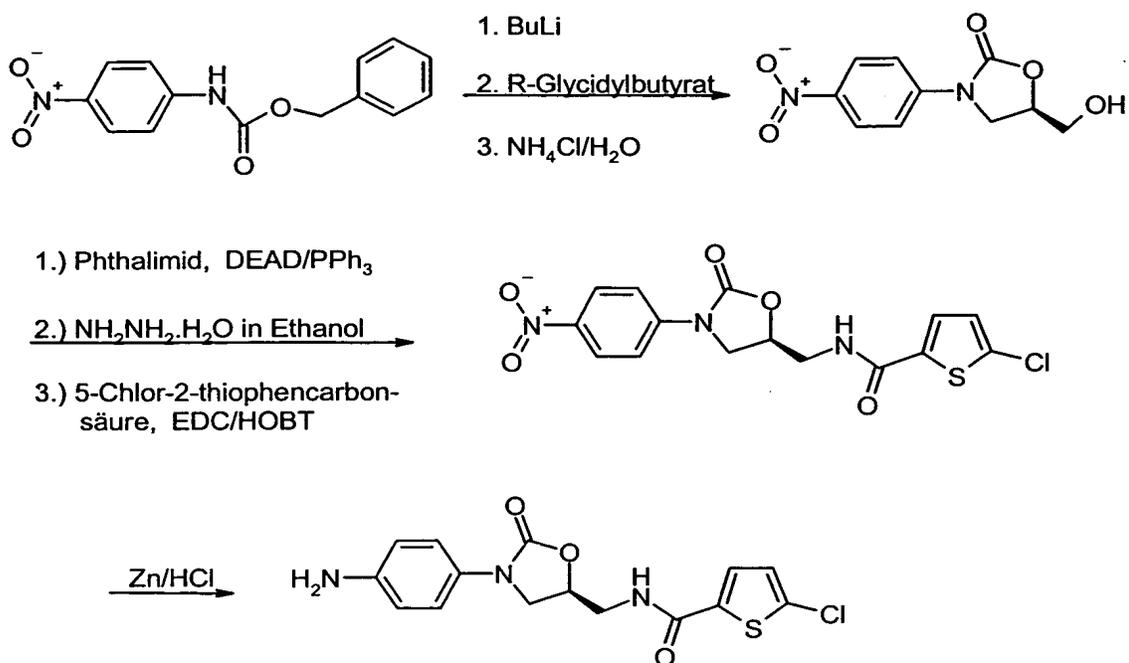
ausgehend von Beispiel 93:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 352 (M+H, 25);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.50 (100).

IC<sub>50</sub>: 2 μM

Eine enantiomerenreine Alternativsynthese dieser Verbindung ist im folgenden Schema dargestellt (vgl. auch Delalande S.A., DE 2836305,1979; Chem.Abstr. 90, 186926):

**Beispiel 150****5-Chloro-N-({3-[4-(glycylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

5 ausgehend von Beispiel 152:

MS (ES-pos): m/z (%) = 408 (100);

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.56 (97).

IC<sub>50</sub>: 2 μM

**Beispiel 151**

10 **5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on**

ausgehend von Beispiel 60:

MS (ESI): m/z (%) = 276 (M+H, 100);

HPLC (Methode 3): rt (%) = 2.99 (100).

IC<sub>50</sub>: 2 μM

Die folgenden Beispiele 152 bis 166 beziehen sich auf die Aminogruppenderivatisierung von Anilin- oder Benzylamin-substituierten Oxazolidinonen mit verschiedenen Reagenzien:

### Beispiel 152

5 **5-Chloro-*N*-({3-[4-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-glycylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**



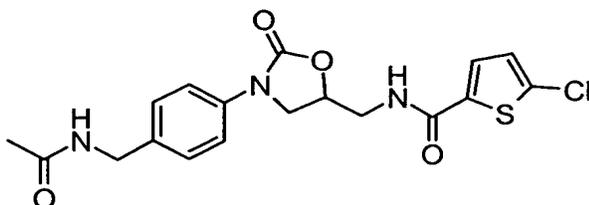
10 Zu einer Lösung von 751 mg (4.3 mmol) Boc-Glycin, 870 mg (6.4 mmol) HOBt (1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H<sub>2</sub>O), 1790 mg (4.7 mmol) HBTU [O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat] und 1.41 ml (12.9 mmol) *N*-Methylmorpholin in 15 ml DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) werden bei 0°C 754 mg (2.1 mmol) *N*-{{3-[4-Aminophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 149) gegeben. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit Wasser verdünnt wird. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 894 mg (79.7 % der Theorie);

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 526 (M+NH<sub>4</sub>, 100);

15 HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.17 (97).

### Beispiel 153

***N*-[3-{4-[(Acetylamino)methyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**



20 Eine Mischung von 30 mg (0.082 mmol) *N*-[3-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 148) in 1.5 ml absolutem THF und 1.0 ml absolutem Dichlormethan, 0.02 ml absolutem Pyridin wird bei 0°C mit Acetanhydrid (0.015 ml,

0.164 mmol) versetzt. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusetzen von Ether und Kristallisation wird das Produkt gewonnen. Ausbeute: 30 mg (87 % der Theorie),

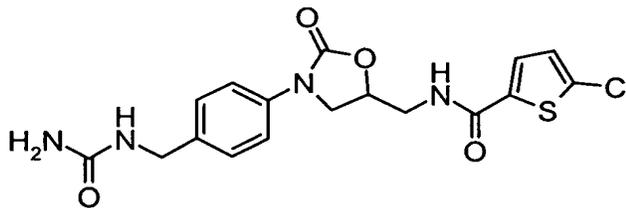
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 408 (M+H, 18), 305 (85);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.78 (97).

5  $IC_{50}$ : 0.6  $\mu$ M

#### **Beispiel 154**

***N*-{[3-(4-{{(Aminocarbonyl)amino]methyl}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**



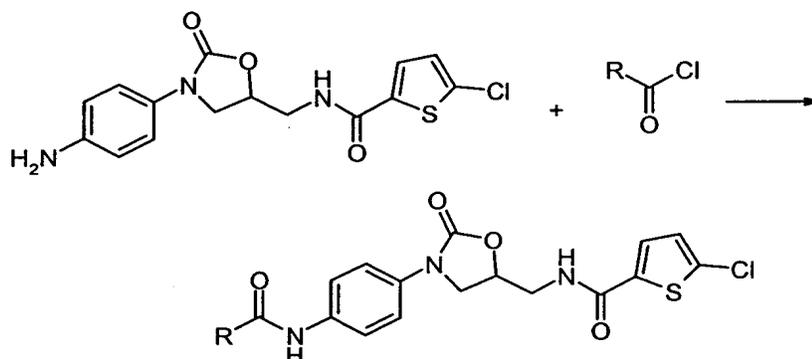
10 Zu einer Mischung von 30 mg (0.082 mmol) *N*-{[3-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 148) in 1.0 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 0.19 ml (0.82 mmol) Trimethylsilylisocyanat getropft. Es wird über Nacht gerührt, bevor nach Zusatz von Ether das Produkt durch Filtration gewonnen wird. Ausbeute: 21.1 mg (52 % der Theorie),

15 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 409 (M+H, 5), 305 (72);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.67 (83).

$IC_{50}$ : 1.3  $\mu$ M

**Allgemeine Methode zur Acylierung von *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid mit Carbonsäurechloriden:**



- 5 Unter Argon wird zu entsprechendem Säurechlorid (2.5 eq.) eine ca. 0.1 molare Lösung von *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 149) (1.0 eq.) in absolutem Dichlormethan/Pyridin (19:1) getropft. Die Mischung wird über Nacht gerührt, bevor mit ca. 5 eq PS-Trisamine (Argonaut Technologies) und 2 ml absolutem Dichlormethan versetzt wird. Nach 1 h leichtem Rühren, wird abfiltriert und das Filtrat konzentriert. Gegebenenfalls erfolgt eine Reinigung der Produkte durch präparative RP-HPLC.
- 10 Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 155**

***N*-{[3-[4-(Acetylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

LC-MS:  $m/z$  (%) = 394 (M+H, 100);

- 15 LC-MS (Methode 6):  $rt$  (%) = 3.25 (100).

IC<sub>50</sub>: 1.2 μM

**Beispiel 156**

**5-Chloro-*N*-{[2-oxo-3-[4-[(2-thienylcarbonyl)amino]phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid**

- 20 LC-MS:  $m/z$  (%) = 462 (M+H, 100);

LC-MS (Methode 6):  $rt$  (%) = 3.87 (100).

IC<sub>50</sub>: 1.3 µM

**Beispiel 157**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[(methoxyacetyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

5 LC-MS: m/z (%) = 424 (M+H, 100);

LC-MS (Methode 6): rt (%) = 3.39 (100).

IC<sub>50</sub>: 0.73 µM

**Beispiel 158**

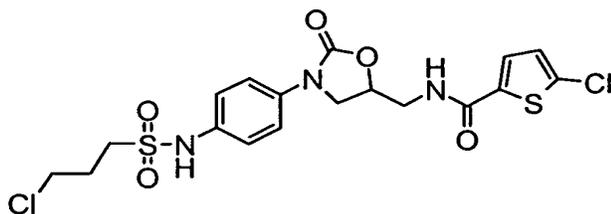
10 **N-{4-[5-(((5-Chloro-2-thienyl)carbonyl)amino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3,5-dimethyl-4-isoxazolcarboxamid**

LC-MS: m/z (%) = 475 (M+H, 100).

IC<sub>50</sub>: 0.46 µM

**Beispiel 159**

15 **5-Chloro-N-[[3-(4-[(3-chloropropyl)sulfonyl]amino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid**



20 Zu einer eisgekühlten Lösung von 26.4 mg (0.15 mmol) 3-Chloro-1-propansulfonsäurechlorid und 0.03 ml (0.2 mmol) Triethylamin in 3.5 ml absolutem Dichlormethan werden 35 mg (0.1 mmol) N-[[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl]-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 149) gegeben. Nach 30 min wird die Eiskühlung entfernt und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor 150 mg (ca. 5.5 eq) PS-Trisamine (Argonaut Technologies) und 0.5 ml Dichlormethan zugesetzt werden. Die Suspension wird 2 h leicht gerührt, filtriert (das Harz wird mit Dichlormethan/Methanol nachgewaschen) und das Filtrat eingeeengt. Das Produkt wird durch präparative RP-HPLC gereinigt. Ausbeute: 19.6 mg (40 % der Theorie),

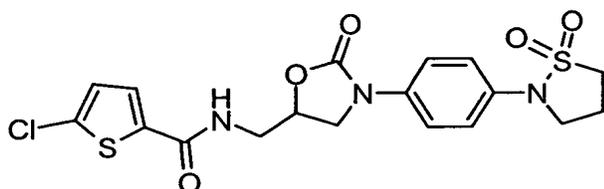
LC-MS:  $m/z$  (%) = 492 (M+H, 100);

LC-MS (Methode 5):  $rt$  (%) = 3.82 (91).

$IC_{50}$ : 1.7  $\mu$ M

### Beispiel 160

- 5 **5-Chloro-*N*-{[3-[4-(1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid**



- 10 Eine Mischung aus 13.5 mg (0.027 mmol) 5-Chloro-*N*-{[3-(4-[(3-chloropropyl)sulfonyl]amino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 159) und 7.6 mg (0.055 mmol) Kaliumcarbonat in 0.2 ml DMF wird 2 h auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird durch präparative Dünnschichtchromatographie (Silicagel, Dichlormethan/Methanol, 95:5) gereinigt. Ausbeute: 1.8 mg (14.4 % der Theorie),

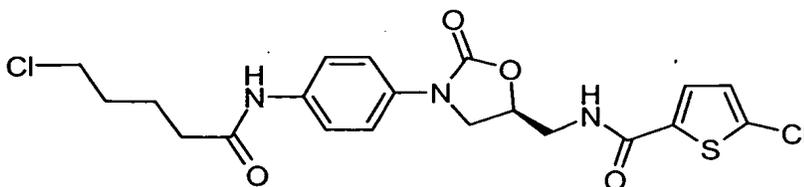
- 15 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 456 (M+H, 15), 412 (100);

LC-MS (Methode 4):  $rt$  (%) = 3.81 (90).

$IC_{50}$ : 0.14  $\mu$ M

### Beispiel 161

- 20 **5-Chloro-*N*-{[(5*S*)-3-[4-[(5-chloropentanoyl)amino]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid**

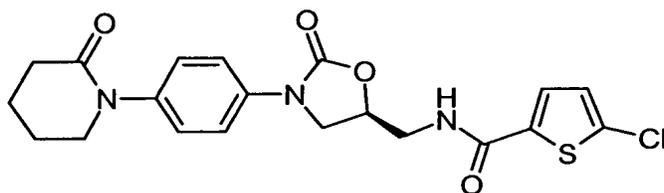


0.5 g (1.29 mmol) N-[[[(5S)-3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 149) werden in 27 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 0.2 g (1,29 mmol) 5-Chlorvaleriansäurechlorid sowie 0.395 ml (2.83 mmol) Triethylamin versetzt. Man dampft den Ansatz im Vakuum ein und chromatographiert auf Kieselgel mit einem  
5 Toluol/Essigester=1:1 -> Essigester-Gradienten. Man erhält 315 mg (52% d.Th.) eines Feststoffs.

Smp.: 211°C.

### **Beispiel 162**

#### **5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-piperidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



10

Man gibt unter inerten Bedingungen zu 5 ml DMSO 30 mg 60-proz. NaH in Paraffinöl und erwärmt 30 min lang auf 75°C bis zur Beendigung der Gasentwicklung. Anschließend tropft man eine Lösung von 290 mg (0.617 mmol) 5-Chloro-N-[[[(5S)-3-{4-[(5-chloropentanoyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid (aus  
15 Beispiel 161) in 5 ml Methylenchlorid hinzu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird abgebrochen und das Gemisch in 100 ml Wasser gegeben und mit Essigester extrahiert. Die eingedampfte organische Phase wird auf einer RP-8 Säule chromatographiert und mit Acetonitril/Wasser eluiert. Man erhält 20 mg (7.5% d.Th.) der Zielverbindung.

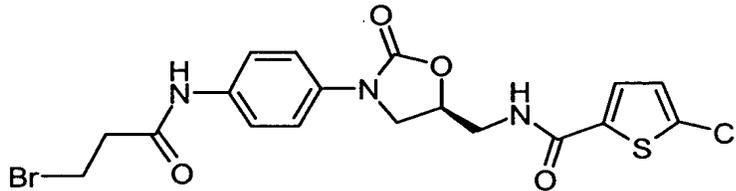
Smp.: 205°C;

20 *NMR* (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 1.85 (m,4H), 2.35 (m,2H), 3.58 (m,4H), 3.85 (m,1H), 4.2 (t,1H), 4.82 (m,1H), 7.18 (d,1H,thiophen), 7.26 (d,2H), 7.5 (d,2H), 2.68 (d,1H,thiophen), 9.0 (t,1H,CONH).

IC<sub>50</sub>: 2.8 nM

**Beispiel 163**

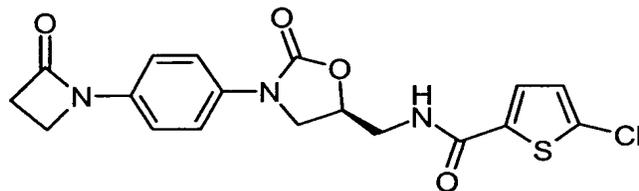
**5-Chloro-N-(((5S)-3-{4-[(3-bromopropionyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



5 wird in analoger Weise aus Beispiel 149 erhalten.

**Beispiel 164**

**5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-azetidinyloxy)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



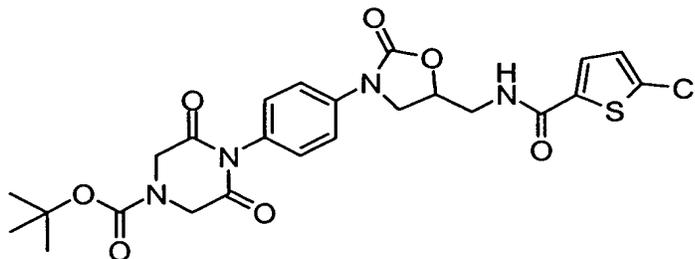
10 wird in analoger Weise durch Cyclisierung der offenkettigen Brompropionylverbindung aus Beispiel 163 mittels NaH/DMSO erhalten.

MS (ESI): m/z (%) = 406 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster.

IC<sub>50</sub>: 380 nM

**Beispiel 165**

15 *tert*-Butyl 4-{4-[5-(((5-chloro-2-thienyl)carbonyl)amino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3,5-dioxo-1-piperazincarboxylat



Zu einer Lösung von 199 mg (0.85 mmol) Boc-Iminodiessigsäure, 300 mg (2.2 mmol) HOBt, 0.66 ml (6 mmol) *N*-Methylmorpholin und 647 mg (1.7 mmol) HBTU werden 300 mg (0.85 mmol) *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid in 6 ml einer Mischung aus DMF und Dichlormethan (1:1) gegeben. Die Mischung wird über Nacht gerührt, bevor nach Verdünnen mit Dichlormethan mit Wasser, gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen wird. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan/Methanol 98:2) gereinigt. Ausbeute: 134 mg (29 % der Theorie);

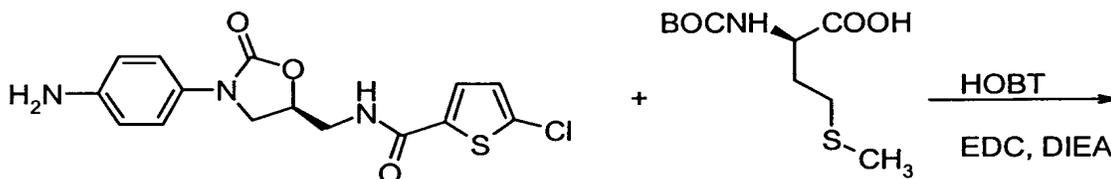
10 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 571 (M+Na, 82), 493 (100);

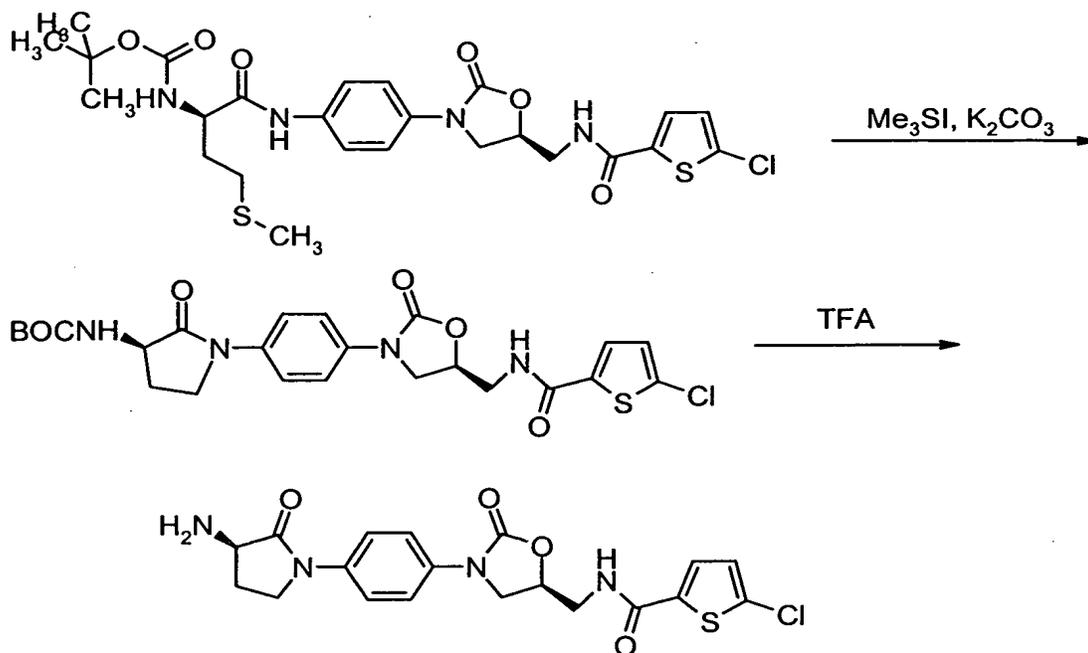
HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 4.39 (90).

IC<sub>50</sub>: 2 μM

### Beispiel 166

15 ***N*-[[(5*S*)-3-{4-[(3*R*)-3-Amino-2-oxo-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid Trifluoracetat**





**N2-(tert-Butoxycarbonyl)-N1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino} methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-D-methioninamid**

- 5 429 mg (1.72 mmol) N-BOC-D-Methionin, 605 mg (1.72 mmol) N-{{[(5S)-3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid, und 527 mg (3.44 mmol) HOBT-Hydrat werden in 35 ml DMF gelöst, mit 660 mg (3.441 mmol) EDCI Hydrochlorid und anschließend tropfenweise mit 689 mg (5.334 mmol) N-Ethyl-diisopropylamin versetzt. Man rührt bei Raumtemperatur zwei Tage lang. Die erhaltene Suspension wird abgesaugt und der Rückstand
- 10 mit DMF gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit etwas Kieselgel versetzt, im Vakuum eingedampft und auf Kieselgel mit einem Toluol → T10EE7 – Gradienten chromatographiert. Man erhält 170 mg (17% d.Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt von 183°C.

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester=1:1):0.2.

- <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ=1.4 (s,1H,BOC), 1.88-1.95 (m,2H), 2.08 (s,3H,SMe), 2.4-2.5 (m,2H, teilweise verdeckt durch DMSO), 3.6 (m,2H), 3.8 (m,1H), 4.15 (m,2H), 4.8 (m,1H), 7.2 (1H, thiophen), 7.42 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.6 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.7 (d, 1H, thiophen), 8.95 (t,1H, CH<sub>2</sub>NHCO), 9.93 (bs,1H,NH).
- 15

**tert-Butyl (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrrolidinylcarbamate**

170 mg (0.292 mmol) N2-(tert-butoxycarbonyl)-N1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-D-methioninamid werden in 2 ml DMSO gelöst und mit 178.5 mg (0.875 mmol) Trimethylsulfoniumiodid sowie 60.4 mg (0.437 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 3.5 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend wird im Hochvakuum eingedampft und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Es verbleiben 99 mg der Zielverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.4 (s, 1H, BOC), 1.88-2.05 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 3H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.1-4.25 (m, 1H), 4.25-4.45 (m, 1H), 4.75-4.95 (m, 1H), 7.15 (1H, thiophen), 7.25 (d, 1H), 7.52 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.65 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.65 (d, 1H, thiophen), 9.0 (breites s, 1H).

**N-[(5S)-3-{4-[(3R)-3-Amino-2-oxo-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid Trifluoressigsäure**

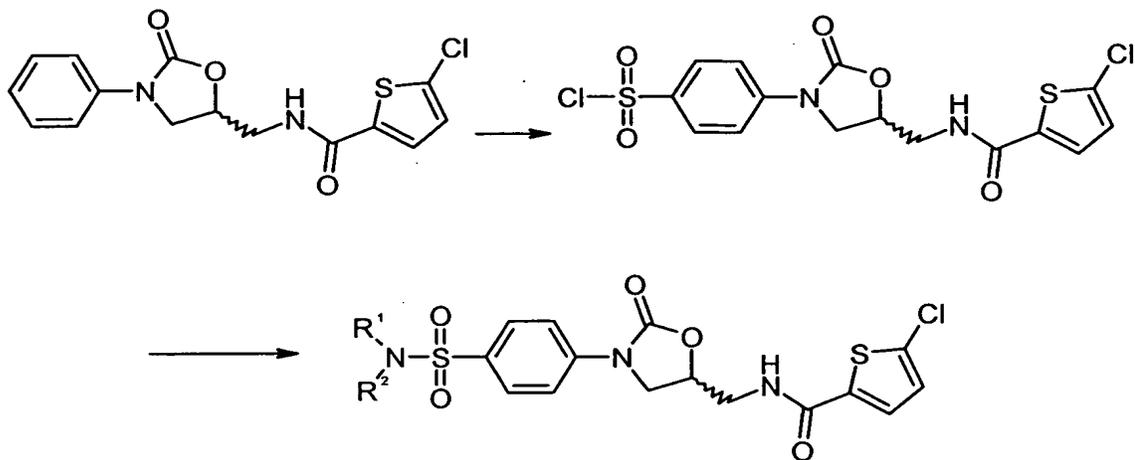
Man suspendiert 97 mg (0.181 mmol) tert-butyl (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrrolidinylcarbamate in 4 ml Methylenchlorid, gibt 1.5 ml Trifluoressigsäure hinzu und rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur. Anschließend wird im Vakuum eingedampft und auf einer RP-HPLC gereinigt (Acetonitril/Wasser/0.1%TFA-Gradient). Man erhält nach Eindampfen der betreffenden Fraktion 29 mg (37% d.Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt von 241°C (Zers.).

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, EtOH/TEA=17:1) 0.19.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.92-2.2 (m, 1H), 2.4-2.55 (m, 1H, teilweise verdeckt durch DMSO-peak), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.75-3.95 (m, 3H), 4.1-4.3 (m, 2H), 4.75-4.9 (m, 1H), 7.2 (1H, thiophen), 7.58 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.7 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.68 (d, 1H, thiophen), 8.4 (breites s, 3H, NH<sub>3</sub>), 8.9 (t, 1H, NHCO).

Die folgenden Beispiele 167 bis 170 beziehen sich auf die Einführung von Sulfonamidgruppen in Phenyl-substituierten Oxazolidinonen:

**Allgemeine Methode zur Darstellung von substituierten Sulfonamiden ausgehend von 5-Chloro-N-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**



Zu Chlorsulfonsäure (12 eq.) wird unter Argon bei 5°C 5-Chloro-N-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 96) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 2 h gerührt und anschließend auf Eiswasser gegeben. Der ausfallende  
 5 Niederschlag wird filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Anschließend wird unter Argon bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran (0.1 mol/l) gelöst und mit dem entsprechenden Amin (3 eq.), Triethylamin (1.1 eq.) und Dimethylaminopyridin (0.1 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1-2 h gerührt und anschließend im Vakuum eingedunstet. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische)  
 10 gereinigt.

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

### **Beispiel 167**

#### **5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

15 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 492 ( $[M+Na]^+$ , 100), 470 ( $[M+H]^+$ , 68), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 4.34 (100).

IC<sub>50</sub>: 0.5 μM

**Beispiel 168****5-Chloro-N-[(3-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**MS (ESI): m/z (%) = 499 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster;

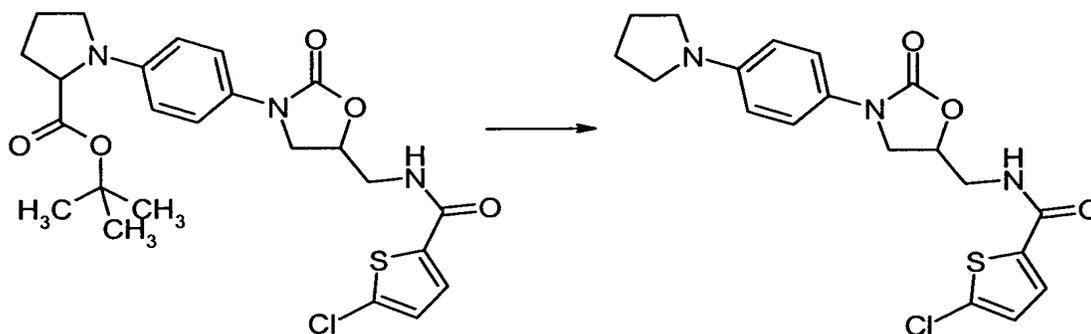
5 HPLC (Methode 2): rt (%) = 3.3 (100).

**Beispiel 169****5-Chloro-N-[(2-oxo-3-[4-(1-piperidinylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**MS (ESI): m/z (%) = 484 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster;

10 HPLC (Methode 2): rt (%) = 4.4 (100).

**Beispiel 170****5-Chloro-N-[(3-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**MS (ESI): m/z (%) = 500 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster;

15 HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.9 (100).

**Beispiel 171****5-Chloro-N-[(2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

780 mg (1.54 mmol) tert.-Butyl-1-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}prolinat werden in 6 ml Dichlormethan und 9 ml Trifluoressigsäure gelöst und das Gemisch wird zwei Tage lang bei 40°C gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und mit Ether und 2 N Natronlauge verrührt. Die wässrige Phase wird eingeeengt und mit  
 5 Ether und 2 N Salzsäure verrührt. Die organische Phase dieser Extraktion wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH/konz. wässr. NH<sub>3</sub>-Lsg. = 100/1/0.1 bis 20/1/0.1).

Es werden 280 mg (40 % d. Th.) des Produkts erhalten.

MS (ESI): m/z (%) = 406 (M+H, 100);

10 HPLC (Methode 4): rt = 3.81 min.

HPLC-Parameter und LC-MS Parameter der in den vorrangegangenen Beispielen angegebenen HPLC- und LC-MS-Daten (die Einheit der Retentionszeit (rt) ist Minuten):

[1] Säule: Kromasil C18, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.01 M HClO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: -> 0.5 min 98%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A

15 [2] Säule: Kromasil C18 60\*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.01 M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: -> 0.5 min 90%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A

[3] Säule: Kromasil C18 60\*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.005 M HClO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: -> 0.5 min 98%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A

20 [4] Säule: Symmetry C18 2.1x150 mm, Säulenofen: 50°C, Fluss = 0.6 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.6 g 30%ige HCl/l Wasser, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: 0.0 min 90%A -> 4.0 min 10%A ->9 min 10%A

[5] MHZ-2Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 ml min<sup>-1</sup>, Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A -> 4 min 90% A -> 6 min 90% A

25 [6] MHZ-2P, Instrument Micromass Platform LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A -> 4 min 90% A -> 6 min 90% A

[7] MHZ-7Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

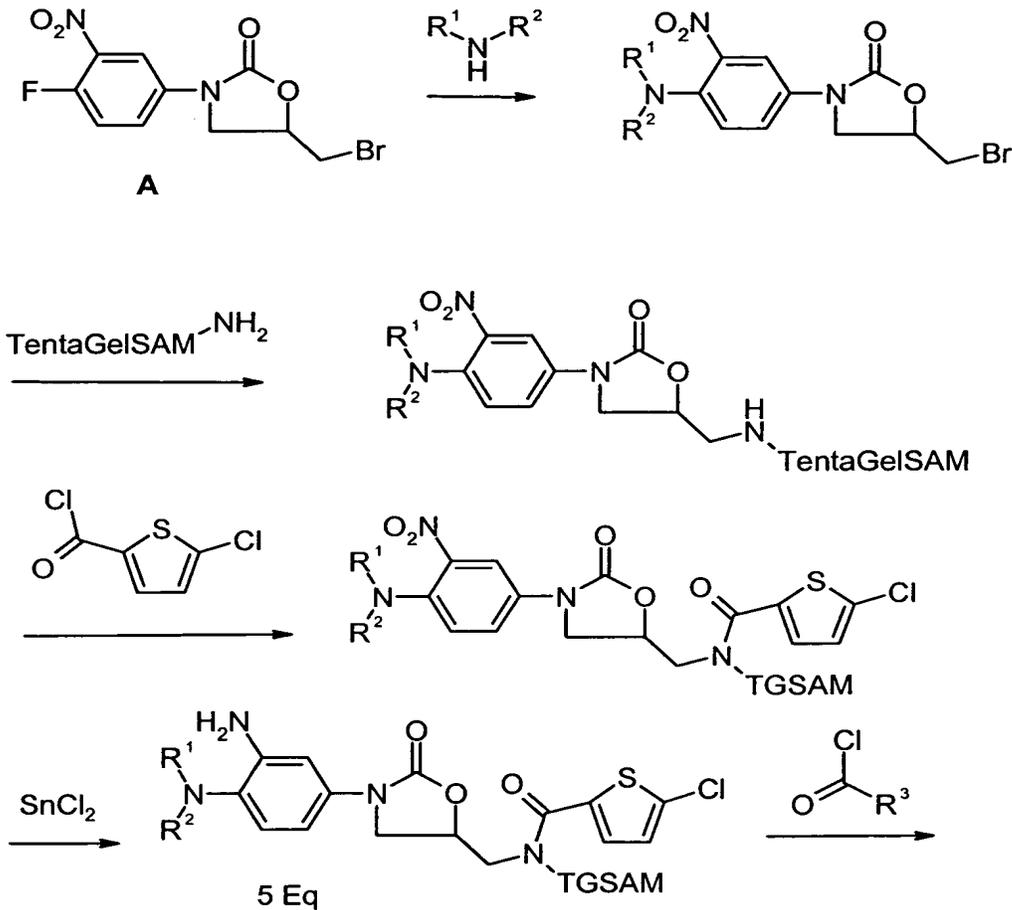
Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu$ m, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5% A -> 1 min 5% A -> 5 min 90% A -> 6 min 90% A

5 **Allgemeine Methode zu Darstellung von Oxazolidinonen der allgemeinen Formel B durch festphasenunterstützte Synthese**

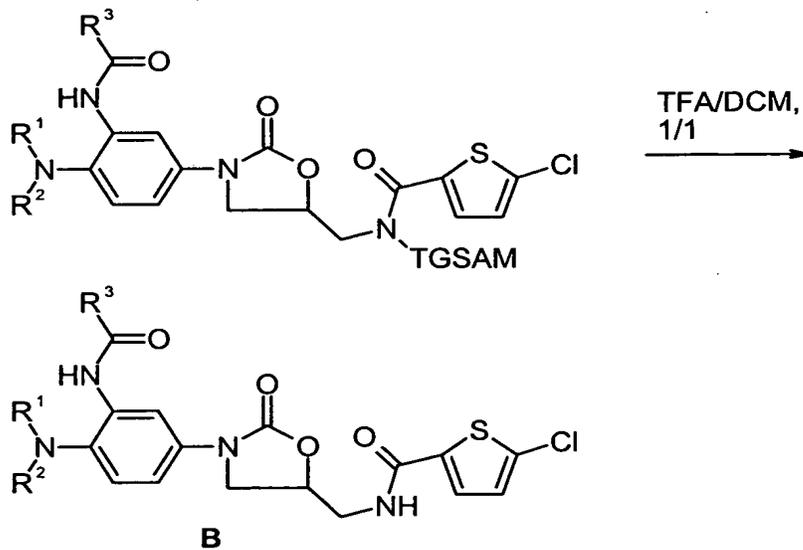
Umsetzungen mit unterschiedlichen harzgebundenen Produkten fanden in einem Satz von getrennten Reaktionsgefäßen statt.

5-(Brommethyl)-3-(4-fluor-3-nitrophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on A (dargestellt aus  
10 Epibromhydrin und 4-Fluor-3-nitrophenylisocyanat mit LiBr/Bu<sub>3</sub>PO in Xylol analog US  
4128654, Bsp.2) (1,20 g, 3,75 mmol) und Ethyldiisoproylamin (DIEA, 1,91 ml,  
4,13 mmol) wurden in DMSO (70 ml) gelöst, mit einem sekundären Amin (1,1 eq,  
Aminkomponente 1) versetzt und 5 h bei 55°C umgesetzt. Zu dieser Lösung wurde  
15 TentaGel SAM Harz (5,00 g, 0,25 mmol/g) gegeben und 48 h bei 75°C reagiert. Das Harz  
wurde filtriert und wiederholt mit Methanol (MeOH), Dimethylformamid (DMF), MeOH,  
Dichlormethan (DCM) und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz (5,00 g)  
wurde in Dichlormethan (80 ml) suspendiert, mit DIEA (10 eq) und 5-Chlorthiophen-2-  
carbonsäurechlorid [hergestellt durch Reaktion von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (5 eq)  
und 1-Chlor-1-Dimethylamino-2-methylpropen (5 eq) in DCM (20 ml) bei  
20 Raumtemperatur für 15 Minuten] versetzt und 5 h bei Raumtemperatur reagiert. Das  
erhaltene Harz wurde filtriert und wiederholt mit MeOH, DCM und Diethylether  
gewaschen und getrocknet. Anschließend wurde das Harz in DMF/Wasser (v/v 9:2, 80 ml)  
suspendiert, mit SnCl<sub>2</sub>\*2H<sub>2</sub>O (5 eq) versetzt und 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Das  
Harz wurde wiederum wiederholt mit MeOH, DMF, Wasser, MeOH, DCM und  
25 Diethylether gewaschen und getrocknet. Dieses Harz wurde in DCM suspendiert, mit  
DIEA (10 eq) und bei 0°C mit einem Säurechlorid (5 eq Säurederivat 1) versetzt und bei  
Raumtemperatur über Nacht reagiert. Carbonsäuren wurden vor der Umsetzung durch  
Reaktion mit 1-Dimethylamino-1-chlor-2-methylpropen (1 eq, bezogen auf die  
Carbonsäure) in DCM bei Raumtemperatur für 15 min in die korrespondierenden  
30 Säurechloride überführt. Das Harz wurde wiederholt mit DMF, Wasser, DMF, MeOH,  
DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Im Falle der Verwendung von Fmoc-

geschützten Aminosäuren als Säurederivat 1 wurde die Fmoc-Schutzgruppe im letzten Reaktionsschritt durch Umsetzung mit Piperidin/DMF (v/v, 1/4) bei Raumtemperatur für 15 Minuten abgespalten und das Harz mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Die Produkte wurden anschließend mit Trifluoressigsäure (TFA)/DCM (v/v, 1/1) von der festen Phase gespalten, das Harz wurde abfiltriert und die Reaktionslösungen wurden eingedampft. Die Rohprodukte wurden über Kieselgel filtriert (DCM/MeOH, 9:1) und eingedampft um einen Satz von Produkten **B** zu erhalten.



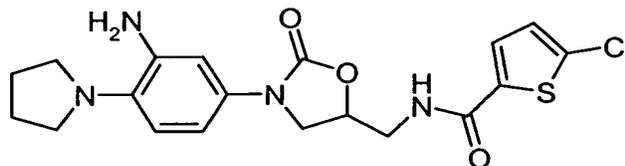
10



Durch festphasenunterstützte Synthese hergestellte Verbindungen:

**Beispiel 172**

- 5 **N-({3-[3-Amino-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chlor-2-thiophencarboxamid**

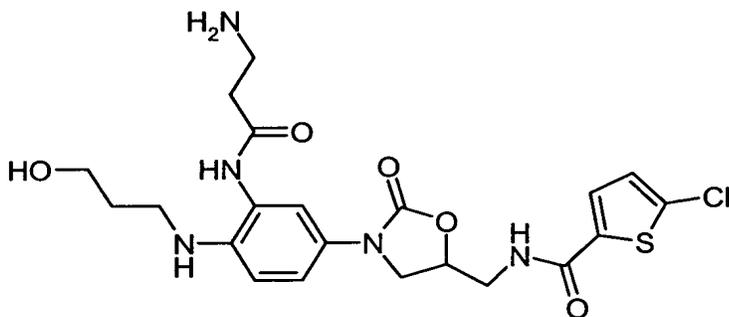


- 10 Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 5 g (1,25 mmol) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Reduktion mit  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  erhaltene Anilin wurde ohne weiteren Acylierungsschritt von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Das Rohprodukt wurde zwischen Ethylacetat und  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung verteilt, die organische Phase wurde mit  $\text{NaCl}$  ausgesalzen, dekantiert und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Vakuum-Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat, 3:1 – 1:2) gereinigt.

- 15  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.95 – 2.08, br, 4 H; 3.15-3.30, br, 4 H; 3.65-3.81, m, 2 H; 3.89, ddd, 1H; 4.05, dd, 1 H; 4.81, dddd, 1 H; 6.46, dd, 1 H; 6.72, dd, 1 H; 6.90, dd, 1 H; 6.99, dd, 1 H; 7.03, dd, 1 H; 7.29, d, 1 H.

**Beispiel 173**

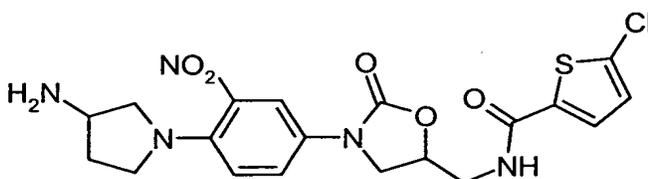
**N-[(3-{3-(β-Alanyl-amino)-4-[(3-hydroxypropyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid**



- 5 Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 5 g (1,25 mmol) TentaGel SAM Harz mit Azetidin als Aminderivat 1 und Fmoc-β-Alanin als Säurederivat 1 umgesetzt. Das nach der Abspaltung erhaltene Rohprodukt wurde 48 h in Methanol bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.
- 10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 2.31, tt, 2 H; 3.36, t, 2 H; 3.54, t, 2 H; 3.62, t, 2 H; 3.72, dd, 1 H; 3.79, dd, 1 H; 4.01, dd, 1 H; 4.29, dd, 2 H; 4.43, t, 2 H; 4.85–4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 4.48 – 7.55, m, 2 H; 7.61, d, 1 H; 7.84, d, 1 H.

**Beispiel 174**

- N-[(3-[4-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-3-nitrophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chlor-**
- 15 **2-thiophencarboxamid**

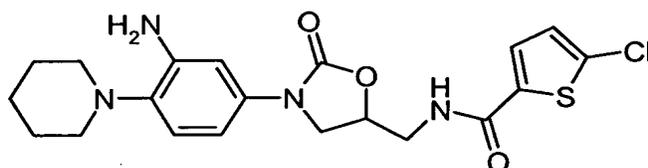


- Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32,5 μmol) TentaGel SAM Harz mit *tert*-Butyl 3-pyrrolidinylcarbamate als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Acylierung mit 5-Chlorthiophencarbonsäure erhaltene Nitrobenzolderivat
- 20 wurde von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OH}$ ): 2.07-2.17, m, 1 H; 2.39-2.49, m, 1 H; 3.21-3.40, m, 2 H; 3.45, dd, 1 H; 3.50-3.60, m, 1 H; 3.67, dd, 1 H; 3.76, dd, 1 H; 3.88-4.00, m, 2 H; 4.14 - 4.21, t, 1 H; 4.85 - 4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 7.11, d, 1 H; 7.52, d, 1 H; 7.66, dd, 1 H; 7.93, d, 1 H.

### **Beispiel 175**

- 5 **N-({3-[3-amino-4-(1-piperidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

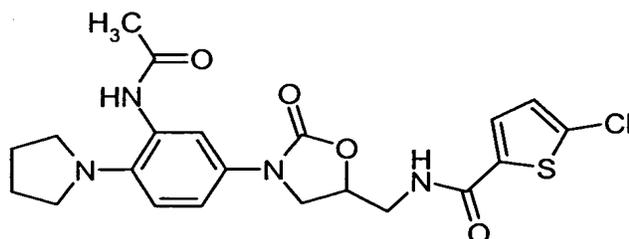


- 10 Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32,5  $\mu\text{mol}$ ) TentaGel SAM Harz mit Piperidin als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Reduktion erhaltene Anilin wurde ohne weiteren Acylierungsschritt von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.

- 15  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OH}$ ): 1.65-1.75, m, 2 H; 1.84-1.95, m, 4 H; 3.20-3.28, m, 4 H; 3.68, dd, 1 H; 3.73, dd, 1H; 3.90, dd, 1 H; 4.17, dd, 1 H; 4.80-4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.05, dd, 1 H; 7.30-7.38, m, 2H; 7.50, d, 1 H.

### **Beispiel 176**

- N-({3-[3-(Acetylamino)-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**



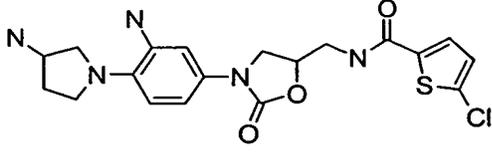
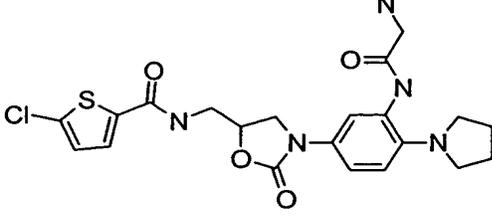
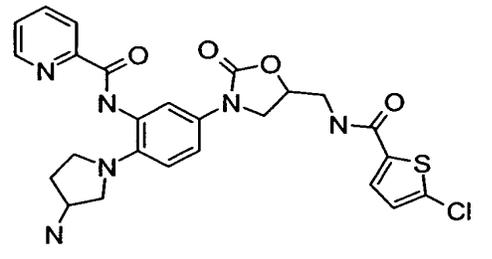
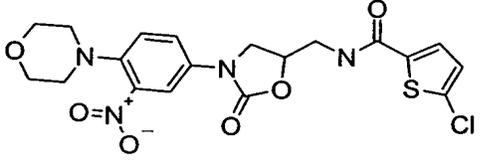
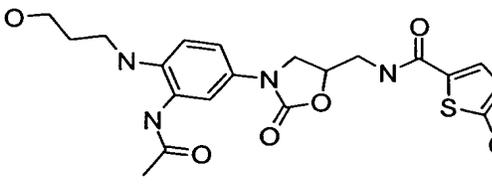
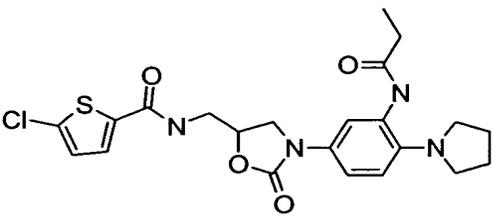
- 20 Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32.5  $\mu\text{mol}$ ) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat 1 und Acetylchlorid als Säurederivat 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde zwischen Ethylacetat und  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung verteilt, die organische Phase wurde mit  $\text{NaCl}$  ausgesalzen, dekantiert und zur Trockene

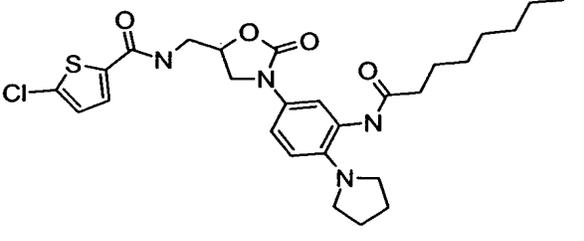
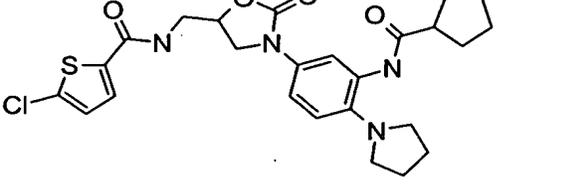
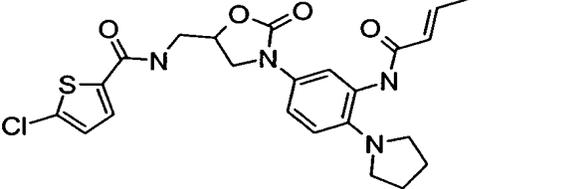
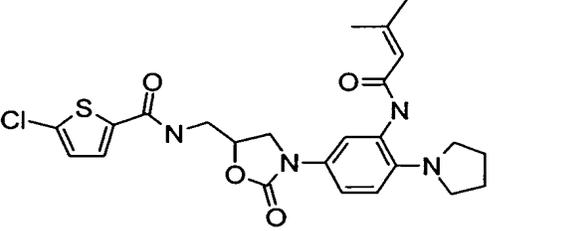
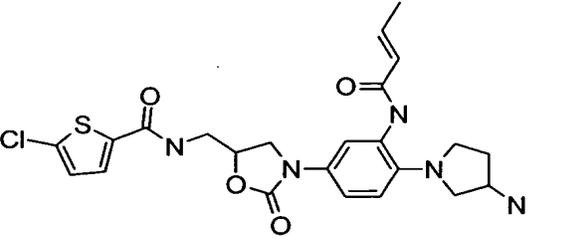
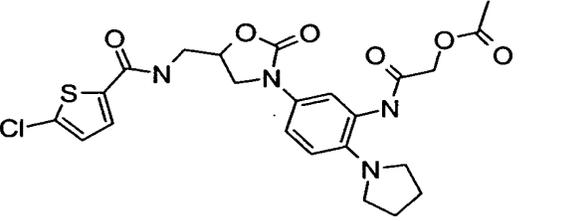
eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Vakuum-Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat, 1:1-0:1) gereinigt.

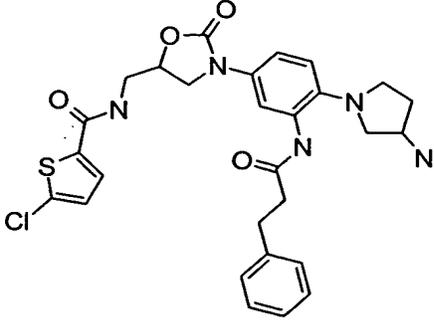
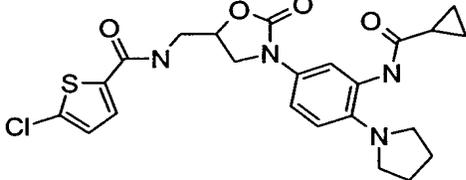
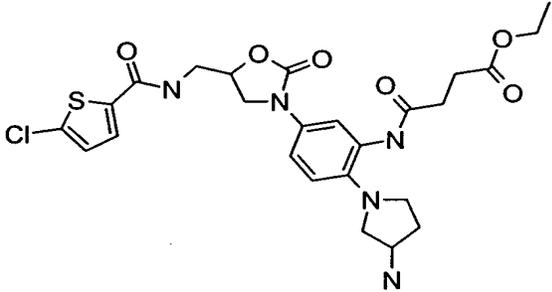
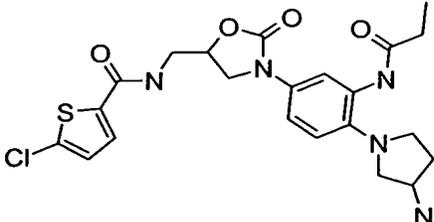
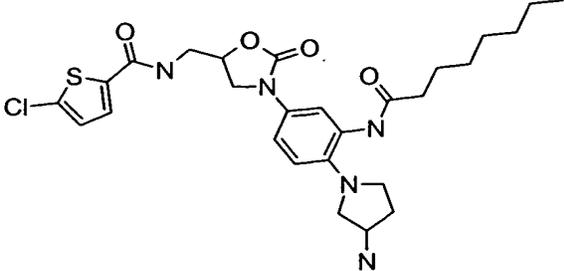
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OH): 1.93 – 2.03, br, 4 H; 2.16, s, 3 H; 3.20-3.30, br, 4 H; 3.70, d, 2 H; 3.86, dd, 1H; 4.10, dd, 1 H; 4.14, dd, 1 H; 4.80-4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.07, d, 1 H; 7.31, dd, 1 H; 7.51, d, 1 H; 7.60, d, 1 H.

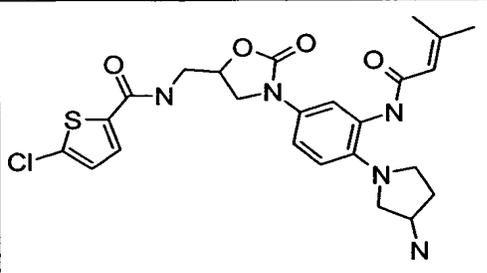
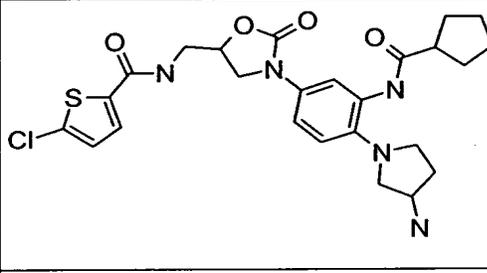
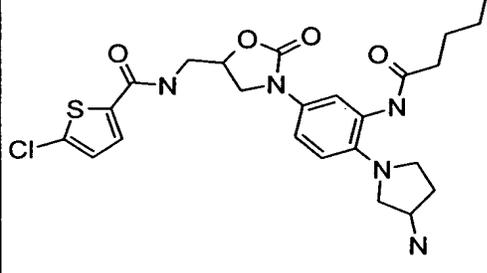
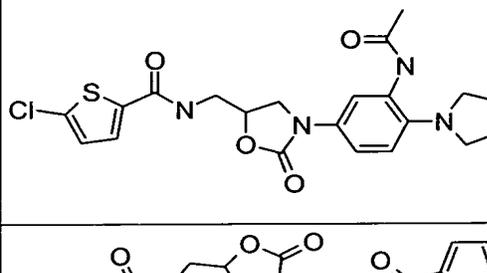
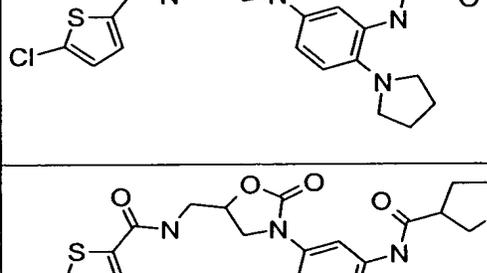
Analog zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

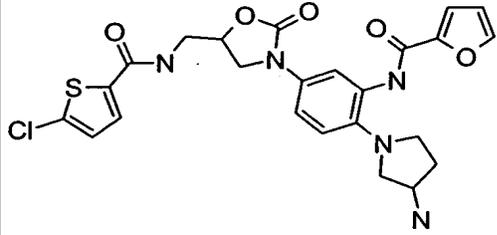
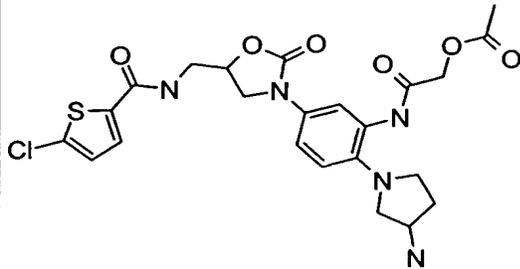
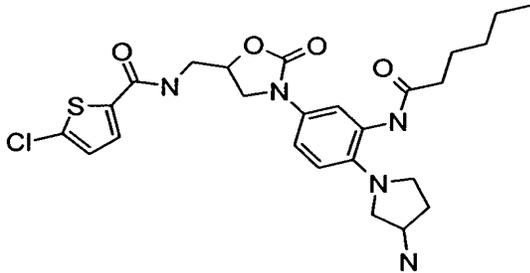
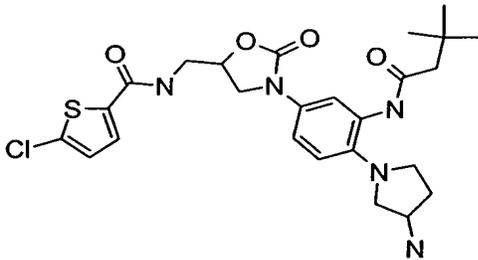
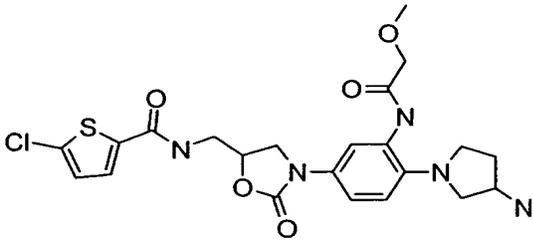
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
177		2,62	79,7
178		2,49	33,7
179		4,63	46,7
180		3,37	44,8

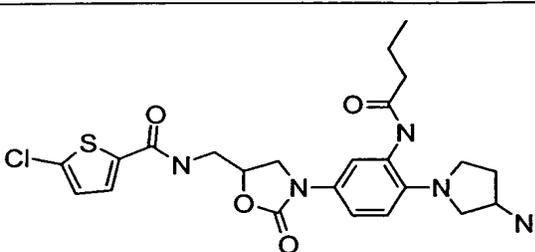
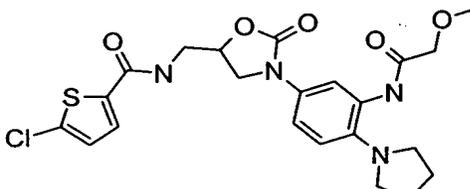
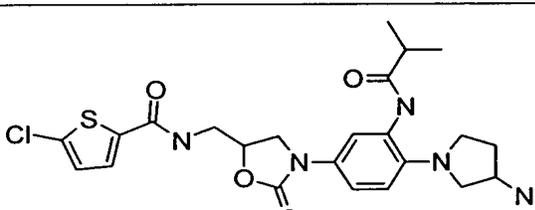
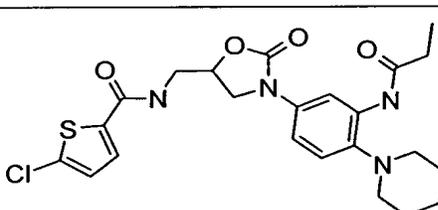
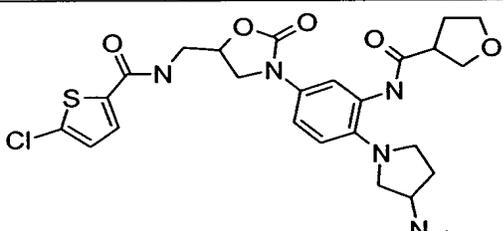
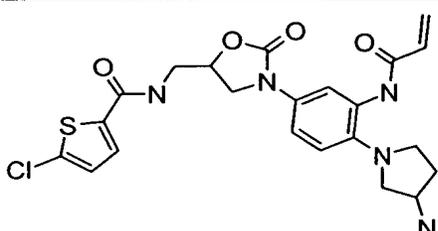
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
181		2,16	83
182		2,31	93,3
183		2,7	100
184		3,91	51
185		2,72	75,2
186		3,17	46

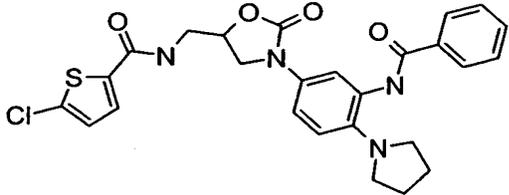
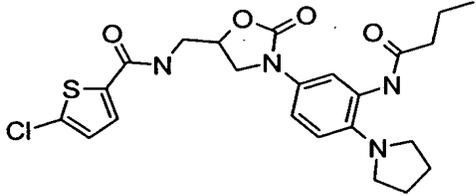
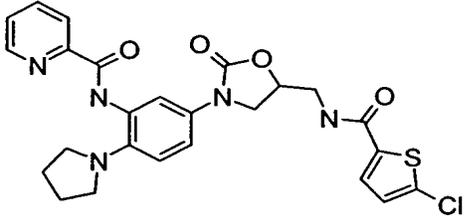
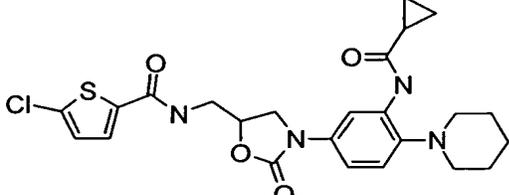
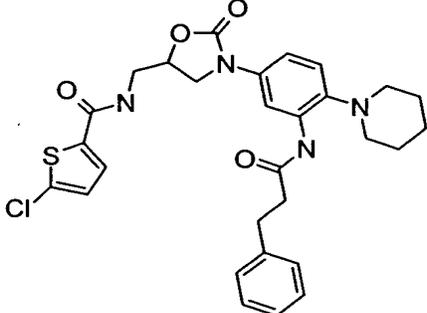
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
187		4,61	50,2
188		3,89	56,6
189		3,37	52,9
190		3,6	63,9
191		2,52	70,1
192		3,52	46,6

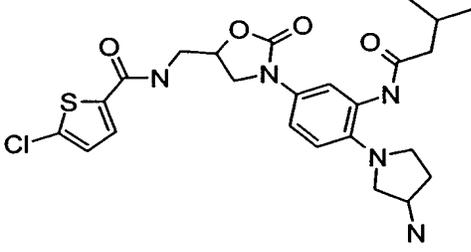
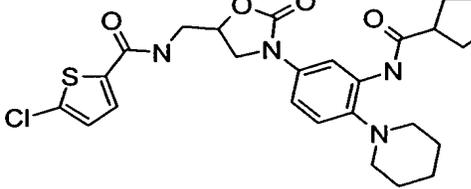
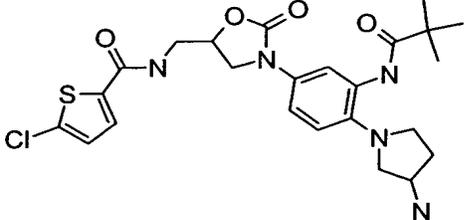
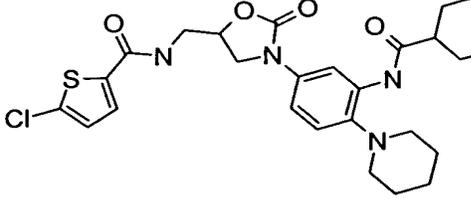
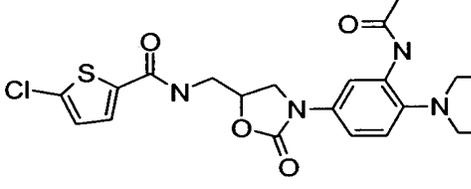
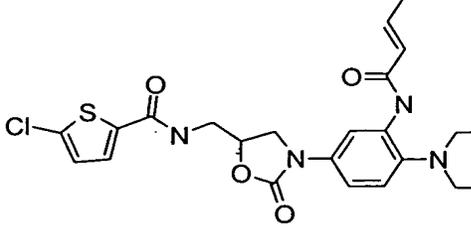
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
193		2,87	50,1
194		3,25	71,1
195		2,66	67
196		2,4	52,1
197		3,13	48,9

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
198		2,67	75,5
199		2,72	65,7
200		2,71	57,3
201		2,22	100
202		3,89	75,7
203		3,19	49,6

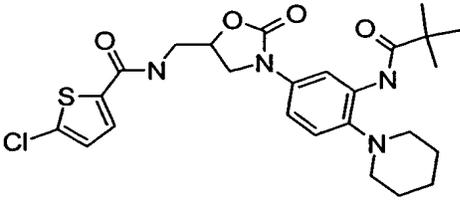
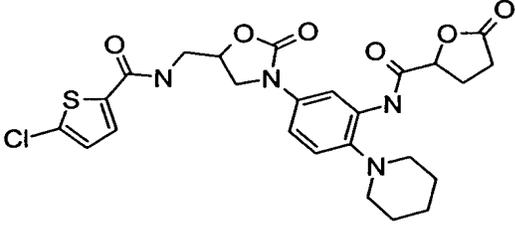
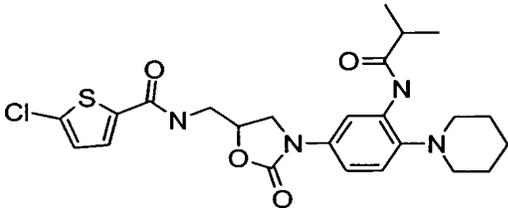
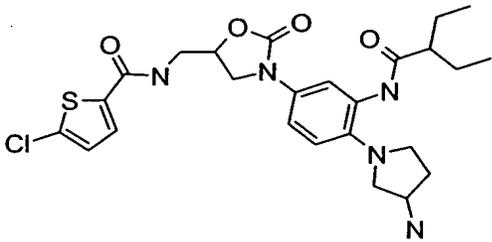
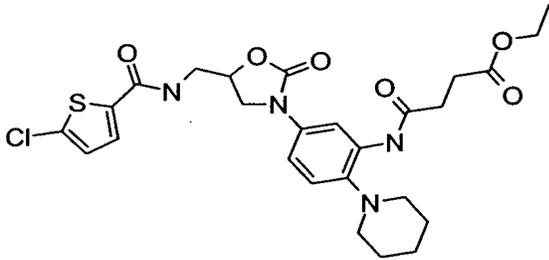
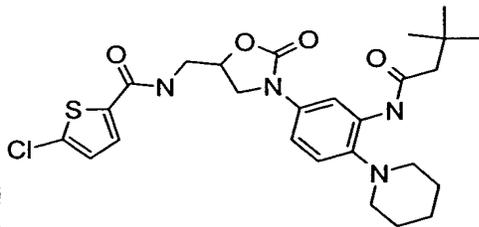
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
204		2,55	88,2
205		2,44	68,6
206		2,86	71,8
207		2,8	63,6
208		2,41	77

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
209		2,56	67,9
210		3,67	78,4
211		2,54	69,8
212		3,84	59,2
213		2,41	67,8
214		2,41	75,4

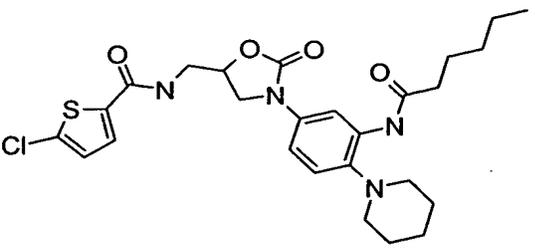
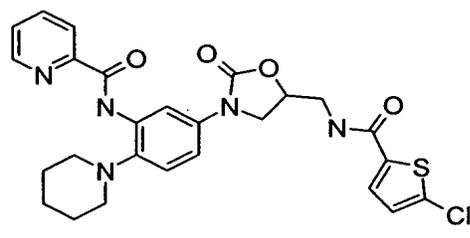
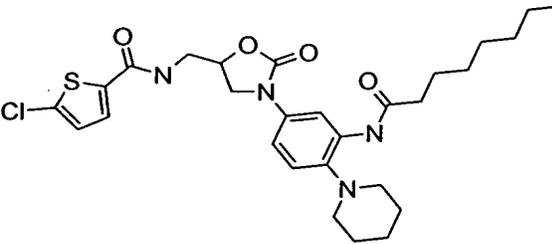
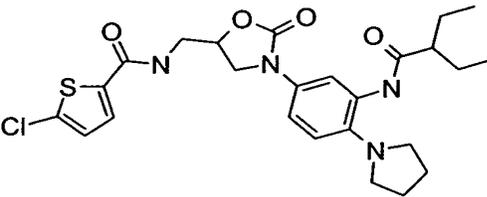
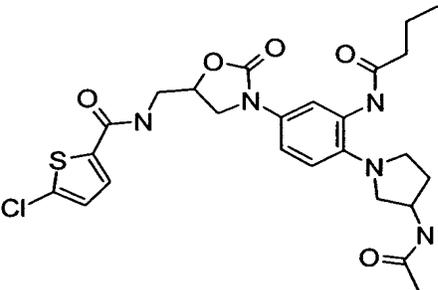
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
215		4,01	81,3
216		3,46	49,5
217		4,4	60,2
218		3,79	70,9
219		4,57	51,5

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
220		2,68	100
221		4,53	63,5
222		2,66	89,2
223		4,76	69,3
224		3,45	77,4
225		3,97	63,2

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
226		3,94	61,4
227		4,15	66,3
228		4,41	55,1
229		2,83	41,1
230		2,7	83
231		4,39	64,2

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
232		4,85	74,9
233		4,17	41
234		4,21	61,8
235		2,75	100
236		3,94	50
237		4,65	75,8

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
238		4,4	75,3
239		4,24	62,2
240		4,76	75,1
241		4,17	72,5
242		4,6	74,8
243		4,12	51,6

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
244		4,71	66,2
245		4,86	62
246		5,23	58,3
247		4,17	72,4
248		3,35	59,6



Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
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

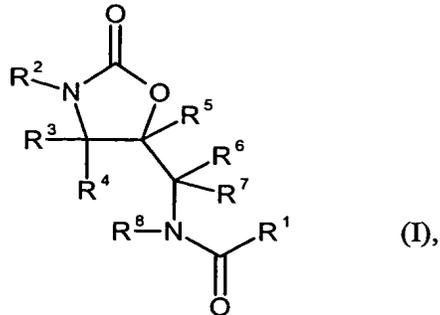
Der Nachweis der Substanzen erfolgte mittels eines Micromass Quattro LCZ MS, Ionisierung: ESI positiv/negativ.

- 10 Bei den oben aufgeführten Strukturen, die den oder die Reste ,  oder -O beinhalten,

ist stets eine ,  oder -OH-Funktion gemeint.

**Patentansprüche**

## 1. Verwendung einer Verbindung der Formel (I)



in welcher

5         $R^1$      für 2-Thiophen, steht, das in der 5-Position substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

$R^2$      für D-A- steht:

wobei:

der Rest „A“ für Phenylen steht;

10        der Rest „D“ für einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht,

der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoffatom eine Carbonylgruppe besitzt und

15        in dem ein Ring-Kohlenstoffglied durch ein Heteroatom aus der Reihe S, N und O ersetzt sein kann;

wobei

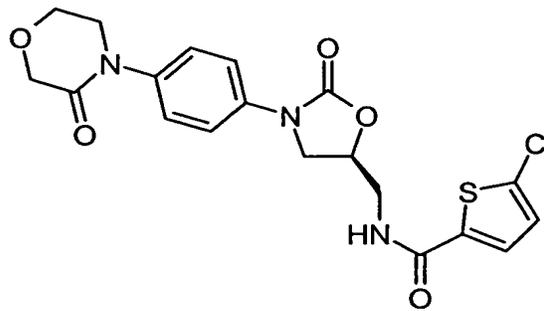
20        die zuvor definierten Gruppe „A“ in der meta-Position bezüglich der Verknüpfung zum Oxazolidinon gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Rest aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Methyl oder Cyano,

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  für Wasserstoff stehen,

oder eines ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Mikroangiopathien.

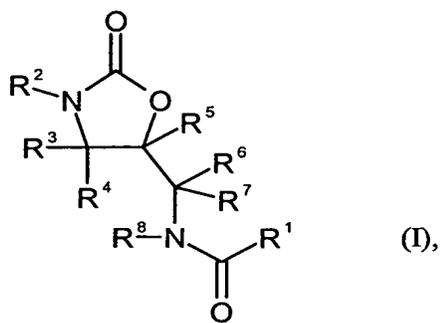
2. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) 5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid der Formel



oder eines ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze ist.

3. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 oder 2 definiert, oder eines ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Verschlussyndromen, insbesondere an der Haut und anderen Organen entstehenden Verschlussyndromen, von primären Formen der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA), insbesondere der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) und des hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS), von sekundären Formen der TMA, insbesondere nach Infektionen, Einnahme von Medikamenten, Endokarditis, Kollagenosen, Malignomen, Transplantationen und in der Schwangerschaft auftretenden sekundären Formen der TMA, von diabetischen Mikroangiopathien, insbesondere diabetischer Retinopathie, Glomerulopathie, trophischen Störungen und diabetischem Gangrän, von venösen okklusiven Erkrankungen der Leber, zerebraler Vaskulitis und Mikrothrombosen der Plazenta sowie der daraus resultierenden wiederholten Fehlgeburten.
4. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 oder 2 definiert, oder eines ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bei Mikroangiopathien entstehenden schädlichen Kapillaraussprossungen.

5. Verfahren zur Bekämpfung von Mikroangiopathien in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung, wie in Anspruch 1 oder 2 definiert, oder eines Arzneimittels, enthaltend mindestens eine Verbindung, wie in Anspruch 1 oder 2 definiert, in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.  
5
6. Verfahren zur Bekämpfung von bei Mikroangiopathien entstehenden schädlichen Kapillaraussprossungen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung, wie in Anspruch 1 oder 2 definiert, oder eines Arzneimittels, enthaltend mindestens eine Verbindung, wie in Anspruch 1 oder 2 definiert, in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.  
10



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/009373

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
INV. A61K31/5377 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61K 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, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>PERZBORN E ET AL: "IN VITRO AND IN VIVO STUDIES OF THE NOVEL ANTITHROMBOTIC AGENT BAY 59-7939-AN ORAL, DIRECT FACTOR XA INHIBITOR" JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS, BLACKWELL PUBLISHING, OXFORD, GB, vol. 3, no. 3, March 2005 (2005-03), pages 514-521, XP009050814 ISSN: 1538-7933 figures 5,6 page 517, column 2, paragraph 2 - page 518, column 1, paragraph 2</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	1-6

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 December 2006

Date of mailing of the international search report

10/01/2007

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

Loher, Florian

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
**Although claims 5 and 6 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the composition.**
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/009373

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ESPINOSA G ET AL: "Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies" ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES, vol. 63, no. 6, June 2004 (2004-06), pages 730-736, XP002411952 ISSN: 0003-4967 table 5	1-6
Y	----- BONOMINI V ET AL: "A new antithrombotic agent in the treatment of acute renal failure due to hemolytic-uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura." NEPHRON. 1984, vol. 37, no. 2, 1984, page 144, XP009076311 ISSN: 0028-2766 the whole document -----	1-6

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/009373

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 INV. A61K31/5377 A61P7/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 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, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	PERZBORN E ET AL: "IN VITRO AND IN VIVO STUDIES OF THE NOVEL ANTITHROMBOTIC AGENT BAY 59-7939-AN ORAL, DIRECT FACTOR XA INHIBITOR" JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS, BLACKWELL PUBLISHING, OXFORD, GB, Bd. 3, Nr. 3, März 2005 (2005-03), Seiten 514-521, XP009050814 ISSN: 1538-7933 Abbildungen 5,6 Seite 517, Spalte 2, Absatz 2 - Seite 518, Spalte 1, Absatz 2 ----- -/--	1-6

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
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
18. Dezember 2006	10/01/2007

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  Loher, Florian
---	---

## C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	ESPINOSA G ET AL: "Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies" ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES, Bd. 63, Nr. 6, Juni 2004 (2004-06), Seiten 730-736, XP002411952 ISSN: 0003-4967 Tabelle 5	1-6
Y	----- BONOMINI V ET AL: "A new antithrombotic agent in the treatment of acute renal failure due to hemolytic-uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura." NEPHRON. 1984, Bd. 37, Nr. 2, 1984, Seite 144, XP009076311 ISSN: 0028-2766 das ganze Dokument -----	1-6

## Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Obwohl die Ansprüche 5 und 6 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.**
2.  Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3.  Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:  
\_\_\_\_\_

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
31. Januar 2008 (31.01.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2008/012002 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61L 27/22 (2006.01) A61L 31/04 (2006.01)  
A61L 27/50 (2006.01) A61L 31/14 (2006.01)  
A61L 27/54 (2006.01) A61L 31/16 (2006.01)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):

AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/006282

(22) Internationales Anmeldedatum:

16. Juli 2007 (16.07.2007)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2006 034 916.4 28. Juli 2006 (28.07.2006) DE

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):

ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal (DE). MISSELWITZ, Frank [DE/DE]; Wielandstr. 15, 69120 Heidelberg-Neuenheim (DE).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COATING OF ARTIFICIAL SURFACES OF MEDICAL AIDS AND INSTRUMENTS, AND CLEANING AND/OR PRETREATMENT OF CATHETERS AND OTHER MEDICAL AIDS AND INSTRUMENTS

(54) Bezeichnung: BESCHICHTUNG KÜNSTLICHER OBERFLÄCHEN VON MEDIZINISCHEN HILFSMITTELN UND GERÄTEN SOWIE REINIGUNG UND/ODER VORBEHANDLUNG VON KATHETERN UND ANDEREN MEDIZINISCHEN HILFSMITTELN UND GERÄTEN

(57) Abstract: The present invention relates to the use of factor Xa (FXa) inhibitors which have anticoagulant activity for the antithrombotic coating and/or treatment of artificial surfaces of medical aids and/or instruments for preventing fibrin deposits and/or formation of blood clots and thrombi, and to the use of FXa inhibitors for the cleaning and/or pretreatment of catheters and other medical aids and instruments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von antikoagulatorisch wirksamen Faktor Xa (FXa) Inhibitoren zur antithrombotischen Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten zur Verhinderung von Fibrinablagerungen und/oder Bildung von Blutgerinnseln und von Thromben, sowie die Anwendung von FXa-Inhibitoren bei der Reinigung und/oder Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln und Geräten.

WO 2008/012002 A2

**Beschichtung künstlicher Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und Geräten sowie  
Reinigung und/oder Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln  
und Geräten**

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von antikoagulatorisch wirksamen Faktor Xa  
5 (FXa) Inhibitoren zur antithrombotischen Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen  
Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten zur Verhinderung von Fibrinab-  
lagerungen und/oder Bildung von Blutgerinnseln und von Thromben, sowie die Anwendung von  
FXa-Inhibitoren bei der Reinigung und/oder Vorbehandlung von Kathetern und anderen medi-  
zinischen Hilfsmitteln und Geräten.

10 Der Einsatz künstlicher Oberflächen ist für die medizinische Anwendung von erheblicher Bedeu-  
tung, jedoch ist ihr Einsatz erheblich beschränkt, da künstliche Oberflächen häufig nicht bio-  
kompatibel sind. Ihr Einsatz in der medizinischen Technik bereitet häufig Probleme aufgrund der  
Adsorption/ Anlagerung von Proteinen und Blutplättchen an vielen Oberflächen und der daraus  
resultierenden Thrombogenität der verwendeten Oberflächen, sobald diese mit Körperflüssigkeiten,  
15 wie Blut oder Blutprodukten in Berührung kommen. Aufgrund des Kontaktes wird das intrinsische  
Blutgerinnungssystem (Kontaktaktivierung) aktiviert. Diese Kontaktaktivierung führt zur Akti-  
vierung des Blutgerinnungsfaktors X (FX) zu FXa. FXa wiederum spaltet Prothrombin zu  
Thrombin (FIIa) und bewirkt dadurch die Blutgerinnung und damit Clotbildung bzw. Thrombus-  
bildung. Darüber hinaus werden die Blutplättchen (Thrombozyten) durch Haftung an künstlichen  
20 Oberflächen aktiviert. Aktivierte Blutplättchen greifen verstärkend in den Gerinnungsprozess ein.  
Durch den Blutclot kann die Funktion des medizinischen Hilfsmittels oder Gerätes beeinträchtigt  
sein. Darüber hinaus, kann es zur Thrombusbildung kommen und damit zu einem Gefäßverschluss  
oder Thromboembolien, Ursache verschiedener thromboembolischer Komplikationen wie Herz-  
infarkt, Hirninfarkt, Lungenembolien.

25 Substanzen, die die Aktivität von FXa hemmen und dadurch die Bildung von Thrombin unter-  
binden, verhindern die durch die Kontaktaktivierung ausgelöste Blutgerinnung und damit Fibrin-  
ablagerungen und Thrombenbildung.

Die systemische Gabe von FXa Inhibitoren zur Verhinderung von Fibrinablagerungen und  
Thrombenbildung an künstlichen Oberflächen wird dadurch kompliziert, dass einerseits das  
30 Antikoagulans in Abhängigkeit von der Verwendung der künstlichen Oberfläche über einen langen  
Zeitraum verabreicht werden müsste, und es zu Blutungskomplikationen, sowohl bei Kurzzeit- wie  
bei Langzeitanwendung kommen könnte. Die Beschichtung künstlicher Oberflächen mit einem  
FXa Inhibitor, ermöglicht eine lokale dauerhafte medikamentöse Behandlung und könnte daher  
erheblich Vorteile bieten. So ermöglicht die Verbindung von einem medizinischen Hilfsmittel oder

Gerät mit FXa Inhibitoren eine hohe lokale Konzentration an Wirkstoff, ohne dass es zu den unerwünschten systemischen Nebenwirkungen (z.B. Blutungen oder Schlaganfall) kommt.

Hierzu können ein medizinisches Hilfsmittel und/oder Gerät mit wirkstoffhaltigen Lackmaterialien überzogen werden. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt durch Diffusion aus dem Lack oder durch  
5 Abbau des Lackes bei Anwendung von bioabbaubaren Lacksystemen.

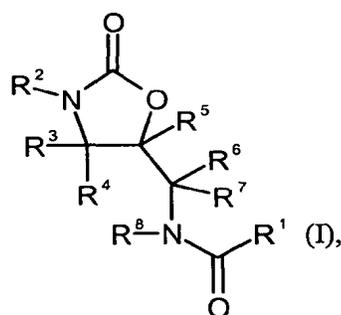
Eine andere bereits beschriebene Möglichkeit ist die Präparation von kleinen Kavitäten bzw. Mikroporen in der Oberfläche eines medizinischen Hilfsmittels und/oder Gerätes, in die der Wirkstoff oder auch wirkstoffhaltige polymere Lacksysteme eingebettet werden (siehe beispielsweise EP-A-0 950 386). Anschließend kann ein wirkstofffreier Lack aufgebracht werden. Die Freisetzung  
10 erfolgt durch Diffusion oder Degradation oder durch eine Kombination beider Prozesse.

Darüber hinaus können wirkstoffhaltige medizinische Hilfsmittel und/oder Geräte durch Schmelzeinbettung des Wirkstoffs in einen polymeren Träger z.B. mit Hilfe von Spritzgussverfahren hergestellt werden. Die Freisetzung des Wirkstoffs erfolgt bei diesen medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten in der Regel durch Diffusion.

15 Faktor Xa Inhibitoren, die zur Beschichtung von medizinischen Fremdoberflächen geeignet sind, sind in WO 01/047919 beschrieben. Die beschriebenen Substanzen sind potente, selektive FXa Inhibitoren, die das extrinsische und das intrinsische Blutgerinnungssystem inhibieren und damit zur Verhinderung der Kontaktaktivierung eingesetzt werden können.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass sich für diese Art von Behandlung Oxazolidinone der Formel (I) eignen, die insbesondere als Antikoagulantien und als selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa wirken und in WO 01/47919 ausführlich beschrieben sind. Die dort im Allgemeinen und vor allem die dort spezifisch genannten Verbindungen sind ausdrücklicher  
20 Beschreibungsbestandteil der vorliegenden Erfindung.

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen der  
25 Formel (I)



in welcher

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

5 R<sup>2</sup> für einen beliebigen organischen Rest steht;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze

zur Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen Oberflächen von medizinischen Hilfs-  
10 mitteln und/oder Geräten.

Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; Amino; Aminomethyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehr-  
15 fach durch Halogen substituiert sein kann; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy; Imidazolinyll; -C(=NH)NH<sub>2</sub>; Carbamoyl; und Mono- und Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-aminocarbonyl,

R<sup>2</sup> für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

20 D-M-A-,

B-M-A-,

B-,